201726680

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201726680 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105142543 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/538 (2006.01)*
A61K31/5415 (2006.01) *A61K31/55 (2006.01)*
A61K31/5513 (2006.01) *A61K31/553 (2006.01)*

(30)優先權：2015/12/22 美國 62/271,171
2016/01/15 美國 62/279,459
2016/09/22 美國 62/398,341

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士
建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：拜倫 馬里安 C BRYAN, MARIAN C. (US)；歌比 雅柏圖 GOBBI, ALBERTO (CH)；凱佛 詹姆士 理查 二世 KIEFER, JAMES RICHARD, JR. (US)；科爾斯尼科夫 阿列克桑德爾 KOLESNIKOV, ALEKSANDR (US)；奧利佛洛 艾倫 G OLIVERO, ALAN G. (US)；朵羅伯尼克 喬伊 DROBNICK, JOY (US)；梁 軍 LIANG, JUN (US)；拉賈帕克沙 諾米 RAJAPAKSA, NAOMI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 828 頁

(54)名稱

作為 IRAK4 調節劑之吡唑并[1,5a]嘧啶衍生物

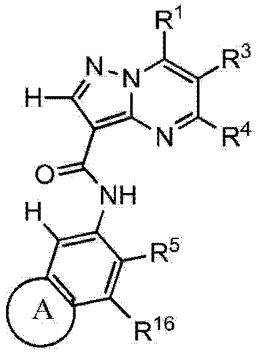
PYRAZOLO[1,5A]PYRIMIDINE DERIVATIVES AS IRAK4 MODULATORS

(57)摘要

本文中描述式 **0**、式 **I** 及式 **II** 之化合物以及作為介白素-1 受體相關激酶(IRAK4)抑制劑之使用方法。

Compounds of Formula**0,**Formula**I**, and Formula**II**and methods of use as Interleukin-1 Receptor Associated Kinase (IRAK4) inhibitors are described herein.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為IRAK4調節劑之吡唑并[1,5a]嘧啶衍生物

【英文發明名稱】

PYRAZOLO[1,5a]PYRIMIDINE DERIVATIVES AS IRAK4 MODULATORS

【技術領域】

本發明係關於可用於抑制介白素-1受體相關激酶4 (IRAK4)之化合物。

【先前技術】

含有諸如Toll樣受體(TLR)及IL-1及IL-18受體之細胞表面受體的TIR-結構域(Toll-介白素1受體-結構域)在先天性免疫中起關鍵作用且與自身免疫之發病機理相關。舉例而言，TLR識別病原性或內源性配位體且提供樹突狀細胞成熟及抗原呈現至T細胞所必需之信號。類似地，介導來自此等受體之信號傳導的蛋白質亦展示在自體免疫病症之發病機理中起重要作用。舉例而言，缺乏MyD88 (直接與TIR結構域相互作用之轉接蛋白)之小鼠更容易受到細菌、真菌及寄生蟲感染。另外，缺乏MyD88之小鼠對實驗性自體免疫性腦脊髓炎(EAE)及鏈狀球菌細胞壁誘發之關節炎具有抗性。

介白素-1受體相關激酶(IRAK)家族由四個家族成員IRAK1、IRAK2、IRAK3 (亦稱為IRAK-M)及IRAK4構成。此等蛋白質之特徵為介導與MyD88家族轉接蛋白之相互作用的典型N端死亡結構域以及中心定位之激酶結構域。然而IRAK1及IRAK4具有激酶活性，IRAK2

及IRAK3不具催化活性。在活化其上游同源受體後，認為IRAK4使IRAK1磷酸化，引起IRAK1活化及自磷酸化，隨後下游受質磷酸化。IRAK1之過度磷酸化指引其自受體複合物解離，且指引其最終泛素化及蛋白酶體降解。諸如Pellino-2之下游受質之磷酸化最終引起諸如p38之MAPK以及c-Jun N端激酶(JNK)及NF-kB的活化，接著產生促炎性細胞激素、趨化因子及破壞酶。

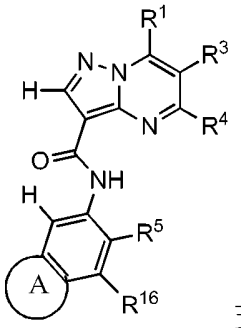
IRAK4在先天性免疫及自體免疫疾病之發病機理中的作用正浮現出來。參見例如Li等人，「IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase」, *PNAS* 2002, 99(8), 5567-5572；Flannery等人，「The interleukin-1 receptor-associated kinases: Critical regulators of innate immune signaling」, Biochem Pharm 2010, 80(12), 1981-1991。IRAK4中具有不穩定或無效突變之患者展現TLR信號傳導不足且產生諸如IL-1及TNF之促炎性細胞激素以及諸如IFNα及IFNβ之抗病毒細胞激素。此等患者展現對格蘭氏陽性細菌感染之敏感性增加，不過其一般對革蘭氏陰性細菌、病毒及真菌感染具有抗性。類似地，缺乏IRAK4之小鼠缺乏TLR及IL-1介導之細胞激素的產生，且展現增加之對感染之敏感性。缺乏IRAK1之小鼠展現喪失對脂多糖(LPS)、IL-1及IL-18之反應以及削弱之Th1發展。此等小鼠對實驗性自體免疫性腦脊髓炎具有抗性，幾乎未展現CNS發炎。

因此，調節IRAK4功能之化合物代表一種發展治療諸如發炎、細胞增殖及免疫相關病狀之疾病及與IRAK介導之信號轉導相關之疾病(諸如類風濕性關節炎、發炎性腸病、多發性硬化、狼瘡、糖尿病、肥胖症、過敏性疾病、牛皮癬、氣喘、移植物排斥、癌症及敗血症)

之治療劑的有吸引力之方法。

【發明內容】

本發明之一態樣包括式**0**化合物：



式**0**

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{1}為氫或鹵素；

R^{3}為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_1-C_3烷醯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)NR^6R^7、-(C_{2-3}烯基)C(O)NR^6R^7、-$S(O)_{1-2}NR^6R^7$、-NR^8R^9、-O-C_{1-3}烷基、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

其中任何環烷基、雜環基、雜芳環或芳環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

R^{4}為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)R^{13}-(C_{2-3}烯基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、-C(O)NR^8R^9或-NR^8R^9，

其中任何烷基、烯基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或可視情況經側氧基取代之3-7

員單環飽和或部分飽和雜環基取代；

R^{5}為氫、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、-NR^8R^9、-$C(O)NR^8R^9$、-O(C_{3-7}環烷基)、-O(C_{1-3}烷基)-3-8員環烷基、-O(C_{0-3}烷基)-3-8員飽和或部分飽和雜環基、-O(C_{1-3}烷基)-苯基、-O(C_{1-3}烷基)-5-6員雜芳環、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或可視情況經以下取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基取代：(i)視情況經鹵素取代之-C(O)(C_{1-3}烷基)或(ii)視情況經鹵素取代之C_{1-3}烷基，且

其中任何環烷基、雜環基、苯基或雜芳環視情況經以下取代：鹵素；側氧基；CN；OH；C_{1-6}烷氧基；-NR^8R^9；-C(O)(C_{1-3}烷基)；-(C_{0-3}烷基)$C(O)NR^{10}R^{11}$；-$S(O)_{1-2}NR^8R^9$；-$OP(O)(OC_{1-3}烷基)_2$；視情況經OH或鹵素取代之C_{3-10}環烷基；視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基；視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環；或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、-O-C_{1-3}烷基、-S-C_{1-3}烷基、-SO_2-C_{1-3}烷基、-NR^8R^9、-$C(O)NR^8R^9$、苯基、C_{3-10}環烷基、視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基或視情況經側氧基、鹵素或C_{1-3}烷基取代之5-6員單環雜芳環取代的C_{1-4}烷基；

A為視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、-(C_{0-3}烷基)-C_{3-6}環烷基、-(C_{0-3}烷基)-3-11員雜環基、-NR^8R^9、-$NR^{12}C(O)R^{13}$、-$NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、-$C(O)OR^{13}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-(C_{0-3}烷基)-$OP(O)(OC_{1-3}烷基)_2$取代之3-11員雜環基，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經以下取代：鹵素；側氧基；CN；OR^{13}；C_{1-3}鹵烷氧基；-C(O)(C_{1-3}烷基)；-S-C_{1-3}烷基；或視情況經OH、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或3-8員雜環基取代之C_{1-3}烷基，且

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

R^6及**R^7**每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^8、**R^9**、**R^{10}**及**R^{11}**每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-(C_{0-3}烷基)-苯基、3-11員飽和雜環基、5-6員單環雜芳環、-C(O)R^{13}、-C(O)OR^{13}、-C(O)NR^6R^7或-S(O)$_{1-2}R^{13}$，或**R^{10}**及**R^{11}**一起形成5-8員雜環基，

其中任何烷基、環烷基、苯基、雜環基或雜芳環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{13}、-NR^6R^7或5-6員單環雜芳環取代；

R^{12}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

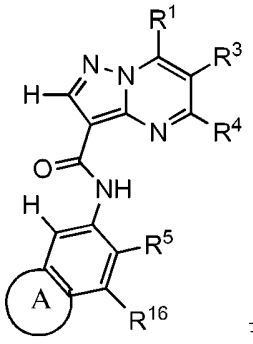
其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^{13}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{12}或-NR^6R^7取代；且

R[16]為氫、鹵素、CN或視情況經-NH_2、鹵素或CN取代之C_{1-3}烷基。

本發明之另一態樣包括式**I**化合物：



式**I**

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R[1]為氫或鹵素；

R[3]為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_1-C_3烷醯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)NR^6R^7、-(C_{2-3}烯基)C(O)NR^6R^7、-$S(O)_{1-2}NR^6R^7$、-NR^8R^9、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

R[4]為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)R^{13}-(C_{2-3}烯基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-NR^8R^9；

其中任何烷基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R[5]為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、-NR^8R^9、-O(C_{3-7}

環烷基)、-O(C_{1-3}烷基)-3-8員環烷基、-O(C_{1-3}烷基)-3-8員飽和或部分飽和雜環基、-O(C_{1-3}烷基)-苯基、-O(C_{1-3}烷基)-5-6員雜芳環、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環視情況經以下取代：鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷氧基、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_{1-2}NR^8R^9$、-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$、視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、苯基、3-8員飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基；

A為視情況經以下取代之3-11員雜環基：鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、-(C_{0-3}烷基)-C_{3-6}環烷基、視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之-(C_{0-3}烷基)-3-11員雜環基、-NR^8R^9、-NR^{12}C(O)R^{13}、-$NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-C(O)OR^{13}、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或3-8員雜環基取代；

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

R^6及**R^7**每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^8、**R^9**、**R^{10}**及**R^{11}**每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-(C_{0-3}烷基)-苯基、3-11員飽和雜環基、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^6R^7$或$-S(O)_{1-2}R^{13}$，或**R^{10}**及**R^{11}**一起形成視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代之5-8員雜環基；

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、$-OR^{13}$或$-NR^6R^7$取代；

R^{12}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

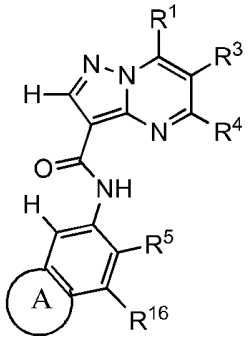
其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^{13}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、$-OR^{12}$或$-NR^6R^7$取代；且

R^{16}為H、-Cl、-CN或$-CH_3$。

本發明之又一態樣包括式**II**化合物：



式**II**

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R[1]為氫或鹵素；

R[3]為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_1-C_3烷醯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)NR^6R^7、-(C_{2-3}烯基)C(O)NR^6R^7、-$S(O)_{1-2}NR^6R^7$、-NR^8R^9、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

R[4]為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)R^{13}-(C_{2-3}烯基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-NR^8R^9；

其中任何烷基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R[5]為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、-NR^8R^9、-O(C_{3-7}環烷基)、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基取代；

A為視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-NR^8R^9、-NR^{12}C(O)R^{13}、-$NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-C(O)OR^{13}

或-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代之3-11員雜環基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

R^6及**R^7**每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^8、**R^9**、**R^{10}**及**R^{11}**每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3-11員飽和雜環基、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)OR^{13}$、-$C(O)NR^6R^7$或-$S(O)_{1-2}R^{13}$，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{13}或-NR^6R^7取代；

R^{12}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^{13}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{12}或-NR^6R^7取代；且

R^{16}為H、-Cl、-CN或-CH_3。

亦提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物及醫藥學上可

接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

另一態樣包括本發明之化合物，其用於療法，諸如發炎性疾病、自體免疫疾病或癌症之治療中。

另一態樣包括一種預防、治療患者的對IRAK4抑制起反應之疾病或病狀或減輕其嚴重程度的方法。該方法可包括向該患者投與治療有效量之本發明化合物。

另一態樣包括本發明化合物之用途，其用於製造供治療對IRAK4抑制起反應之疾病之藥物。

另一態樣包括一種套組，其用於治療對IRAK4抑制起反應之疾病或病症。該套組可包含有包含本發明化合物之第一醫藥組合物及使用說明書。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

本申請案主張以下各者之優先權：2015年12月22日申請之美國臨時申請案第62/271,171號；2016年1月15日申請之美國臨時申請案第62/279,459號；以及2016年9月22日申請之美國臨時申請案第62/398,341號。

定義

「鹵素」或「鹵基」係指F、Cl、Br或I。另外，諸如「鹵烷基」之術語意謂包括單鹵烷基及多鹵烷基。

術語「烷基」係指飽和直鏈或分支鏈單價烴基，其中烷基可視情況經取代。在一個實例中，烷基為一至十八個碳原子(C_1-C_{18})。在其他實例中，烷基為C_0-C_6、C_0-C_5、C_0-C_3、C_1-C_{12}、C_1-C_{10}、C_1-C_8、

C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4或C_1-C_3。C_0烷基係指一鍵。烷基之實例包括甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr、異丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、第二丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$、1-庚基及1-辛基。在一些實施例中，「視情況經取代之烷基」的取代基包括一至四個以下基團：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NO_2、N_3、$C(O)CH_3$、COOH、CO_2CH_3、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯胺基、甲烷磺醯胺基、SO、SO_2、苯基、哌啶基、哌嗪基及嗎啉基，其中其烷基、苯基及雜環部分可視情況經諸如一至四個選自前述清單之取代基取代。

「芳基」係指具有指定碳原子數目或若未指定數目，則具有至多14個碳原子之碳環芳族基，無論是否與一或多個基團稠合。一個實例包括具有6-14個碳原子之芳基。另一實例包括具有6-10個碳原子之芳基。芳基之實例包括苯基、萘基、聯苯基、菲基、稠四苯基、1,2,3,4-四氫萘基、1H-茚基、2,3-二氫-1H-茚基及其類似基團(參見例如Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A.編輯) 第13版表7-2 [1985])。一特定芳基為苯基。經取代之苯基或經取代之芳基意謂經一個、兩個、三個、四個或五個取代基，例如1-2個、1-3個或1-4個取代基取代之苯基或芳基，該等取代基諸如選自本文中指定之基團(參見「視情況經取代」定義)，諸如F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NO_2、N_3、$C(O)CH_3$、COOH、CO_2CH_3、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯胺基、甲烷磺醯胺基、SO、SO_2、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中其烷基、苯基及雜環部分可視情況經諸如一至四個選自前述清單之取代基取代。術語「經取代之苯基」之實例包括單或二(鹵基)苯基，諸如2-氯苯基、2-溴苯基、4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二溴苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟苯基、2,4-二氟苯基及其類似基團；單或二(羥基)苯基，諸如4-羥基苯基、3-羥基苯基、2,4-二羥基苯基、其經保護之羥基衍生物及其類似基團；硝基苯基，諸如3-或4-硝基苯基；氰基苯基，例如4-氰基苯基；單或二(烷基)苯基，諸如4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2-甲基苯基、4-(異丙基)苯基、4-乙基苯基、3-(正丙基)苯基及其類似基團；單

或二(烷氧基)苯基，例如3,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-苯甲氧基苯基、3-乙氧基苯基、4-(異丙氧基)苯基、4-(第三丁氧基)苯基、3-乙氧基-4-甲氧基苯基及其類似基團；3-或4-三氟甲基苯基；單或二羧基苯基或(經保護之羧基)苯基(諸如4-羧基苯基)、單或二(羥基甲基)苯基或(經保護之羥基甲基)苯基(諸如3-(經保護之羥基甲基)苯基或3,4-二(羥基甲基)苯基)；單或二(胺基甲基)苯基或(經保護之胺基甲基)苯基，諸如2-(胺基甲基)苯基或2,4-(經保護之胺基甲基)苯基；或單或二(N-(甲基磺醯基胺基))苯基，諸如3-(N-甲基磺醯基胺基))苯基。此外，術語「經取代之苯基」表示其中取代基不同之二取代之苯基，例如3-甲基-4-羥基苯基、3-氯-4-羥基苯基、2-甲氧基-4-溴苯基、4-乙基-2-羥基苯基、3-羥基-4-硝基苯基、2-羥基-4-氯苯基、2-氯-5-二氟甲氧基及其類似基團，以及其中取代基不同之三取代之苯基，例如3-甲氧基-4-苯甲氧基-6-甲基磺醯基胺基、3-甲氧基-4-苯甲氧基-6-苯基磺醯基胺基，及其中取代基不同之四取代之苯基，諸如3-甲氧基-4-苯甲氧基-5-甲基-6-苯基磺醯基胺基。

除非另外指明，否則術語「本發明之化合物(compound(s) of the invention)」及「本發明之化合物(compound(s) of the present invention)」及其類似術語包括式**0**、式**I**、式**II**之化合物及本文中表1、2及3之化合物，包括其立體異構體(包括滯轉異構體)、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、同位素、鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)及前藥。在一些實施例中，排除溶劑合物、代謝物、同位素或前藥或其任何組合。

「環烷基」係指非芳族之飽和或部分不飽和烴環基團，其中環

烷基可視情況經一或多個本文中描述之取代基獨立地取代。在一個實例中，環烷基為3至12個碳原子(C_3-C_{12})。在其他實例中，環烷基為C_3-C_8、C_3-C_{10}或C_5-C_{10}。在其他實例中，呈單環之環烷基為C_3-C_8、C_3-C_6或C_5-C_6。在另一實例中，呈雙環之環烷基為C_7-C_{12}。在另一實例中，呈螺系統之環烷基為C_5-C_{12}。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、全氘環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環已二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基及環十二烷基。具有7至12個環原子之雙環環烷基的示例性排列包括(但不限於) [4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]環系統。示例性橋接雙環環烷基包括(但不限於)雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷。螺環烷基之實例包括螺[2.2]戊烷、螺[2.3]己烷、螺[2.4]庚烷、螺[2.5]辛烷及螺[4.5]癸烷。在一些實施例中，「視情況經取代之環烷基」的取代基包括一至四個以下基團：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NO_2、N_3、$C(O)CH_3$、COOH、CO_2CH_3、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯胺基、甲烷磺醯胺基、SO、SO_2、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中其烷基、芳基及雜環部分可視情況經諸如一至四個選自前述清單之取代基取代。

「雜環基團」、「雜環(heterocyclic)」、「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」或「雜環基(heterocyclo)」可互換使用且係指具有3至20個環原子之任何單環、雙環、三環或螺

環飽和、部分飽和或不飽和芳族(雜芳基)或非芳族(例如雜環烷基)環系統，其中環原子為碳，且環或環系統中至少一個原子為選自氮、硫或氧之雜原子。若環系統之任一環原子為雜原子，則該系統為雜環，無論環系統與分子其餘部分之連接點如何。在一個實例中，雜環基包括3-11個環原子(「成員」)且包括單環、雙環、三環及螺環系統，其中環原子為碳，其中環或環系統中至少一個原子為選自氮、硫或氧之雜原子。在一個實例中，雜環基包括1至4個雜原子。在一個實例中，雜環基包括1至3個雜原子。在另一實例中，雜環基包括具有1-2個、1-3個或1-4個選自氮、硫或氧之雜原子的3至7員單環。在另一實例中，雜環基包括具有1-2個、1-3個或1-4個選自氮、硫或氧之雜原子的4至6員單環。在另一實例中，雜環基包括3員單環。在另一實例中，雜環基包括4員單環。在另一實例中，雜環基包括5-6員單環，例如5-6員雜芳基。在另一實例中，雜環基包括3-11員雜環烷基，諸如4-11員雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基包括至少一個氮。在一個實例中，雜環基包括0至3個雙鍵。任何氮或硫雜原子可視情況經氧化(例如NO、SO、SO_2)，且任何氮雜原子可視情況四級銨化(例如$[NR_4]^+Cl^-$、$[NR_4]^+OH^-$)。雜環實例為環氧乙烷基、氮雜環丙烷基、硫雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、1,2-二硫雜環丁烷基、1,3-二硫雜環丁烷基、吡咯啶基、二氫-1H-吡咯基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫噻吩基、四氫噻吩基、咪唑啶基、哌啶基、哌嗪基、異喹啉基、四氫異喹啉基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、六氫硫代哌喃基、六氫嘧啶基、氧氮雜環己烷基、硫氮雜環己烷基、氧硫雜環己烷

基、高哌嗪基、高哌啶基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呼基、氧氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基、二氮呼基、噻氮呼基、硫氮雜環庚烷基、四氫硫代哌喃基、噁唑啶基、噻唑啶基、異噻唑啶基、1,1-二側氧基異噻唑啶酮基、噁唑啶酮基、咪唑啶酮基、4,5,6,7-四氫[2H]吲唑基、四氫苯并咪唑基、4,5,6,7-四氫苯并[d]咪唑基、1,6-二氫咪唑[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、噻嗪基、噁嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氫嘧啶基、四氫嘧啶基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、硫雜哌喃基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、吡唑啉基、吡唑啶基、二噻烷基、二硫雜環戊烷基、嘧啶酮基、嘧啶二酮基、嘧啶-2,4-二酮基、哌嗪酮基、哌嗪二酮基、吡唑啶基咪唑啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、氮雜雙環[2.2.2]庚烷基、2-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基、8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基、2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷基、8-氮雜雙環[2.2.2]辛烷基、7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷、氮雜螺[3.5]壬烷基、氮雜螺[2.5]辛烷基、氮雜螺[4.5]癸烷基、1-氮雜螺[4.5]癸-2-酮基、氮雜螺[5.5]十一烷基、四氫吲哚基、八氫吲哚基、四氫異吲哚基、四氫吲唑基、1,1-二側氧基六氫硫代哌喃基。含有硫或氧原子及一至三個氮原子之5員雜環之實例為噻唑基，包括噻唑-2-基及噻唑-2-基N-氧化物；噻二唑基，包括1,3,4-噻二唑-5-基及1,2,4-噻二唑-5-基；噁唑基，例如噁唑-2-基；及噁二唑基，諸如1,3,4-噁二唑-5-基及1,2,4-噁二唑-5-基。含有

2至4個氮原子之5員環雜環的實例包括咪唑基，諸如咪唑-2-基；三唑基，諸如1,3,4-三唑-5-基；1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基；及四唑基，諸如1H-四唑-5-基。苯并稠合5員雜環之實例為苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基及苯并咪唑-2-基。6員雜環之實例含有一至三個氮原子及視情況存在之硫或氧原子，例如吡啶基，諸如吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；嘧啶基，諸如嘧啶-2-基及嘧啶-4-基；三嗪基，諸如1,3,4-三嗪-2-基及1,3,5-三嗪-4-基；嗒嗪基，尤其嗒嗪-3-基及吡嗪基。吡啶N-氧化物及嗒嗪N-氧化物及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嗒嗪基及1,3,4-三嗪-2-基為雜環基之其他實例。雜環可視情況經取代。舉例而言，「視情況經取代之雜環」的取代基包括一至四個以下基團：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NO_2、N_3、$C(O)CH_3$、COOH、CO_2CH_3、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、側氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯胺基、甲烷磺醯胺基、SO、SO_2、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中其烷基、芳基及雜環部分可視情況經諸如一至四個選自前述清單之取代基取代。

「雜芳基」係指任何單環、雙環或三環環系統，其中至少一個環為含有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員芳環，且在一個示例實施例中，至少一個雜原子為氮。參見例如Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A.編輯) 第13版表7-2 [1985]。該定義內包括其中任一上述雜芳環與芳環稠合之任何雙環基團，其中芳環或雜芳環接合至分子其餘部分。在一個實施例中，雜芳基包括其中一或多個環原子為氮、硫或氧之5-6員單環芳族基。示例雜芳基包括噻吩基、呋喃

基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、三嗪基、四嗪基、四唑并[1,5-b]嗒嗪基、咪唑[1,2-a]嘧啶基及嘌呤基以及苯并稠合衍生物，例如苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基及吲哚基。雜芳基可視情況經取代。在一些實施例中，「視情況經取代之雜芳基」的取代基包括一至四個以下基團：F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、NO_2、N_3、$C(O)CH_3$、COOH、CO_2CH_3、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、二氟甲基、磺醯胺基、甲烷磺醯胺基、SO、SO_2、苯基、哌啶基、哌嗪基及嘧啶基，其中其烷基、苯基及雜環部分可視情況經諸如一至四個選自前述清單之取代基取代。

在特定實施例中，雜環基附接於雜環基之碳原子。舉例而言，碳鍵結之雜環基包括在吡啶環之2、3、4、5或6位、嗒嗪環之3、4、5或6位、嘧啶環之2、4、5或6位、吡嗪環之2、3、5或6位、呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯環之2、3、4或5位、噁唑、咪唑或噻唑之2、4或5位、異噁唑、吡唑或異噻唑環之3、4或5位、氮雜環丙烷環之2或3位、氮雜環丁烷環之2、3或4位、喹啉環之2、3、4、5、6、7或8位或異喹啉環之1、3、4、5、6、7或8位上鍵結佈置。

在某些實施例中，雜環基經N附接。舉例而言，氮鍵結之雜環基或雜芳基包括在氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯

啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之1位、異吲哚或異吲哚啉之2位、嗎啉之4位及咔唑或β-咔啉之9位上鍵結佈置。

術語「烷氧基」係指由式-OR表示之直鏈或分支鏈單價基團，其中R為如本文中定義之烷基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、單氟甲氧、二氟甲氧及三氟甲氧基及環丙氧基。「鹵烷氧基」係指鹵烷基，該術語在本文中如R定義。

術語「烷醯基」係指基團(烷基)-C(=O)-，其中烷基如本文中定義。舉例而言，C_1-C_6烷醯基係指式(C_1-C_5烷基)-C(=O)-之基團。烷醯基包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、異丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、3-甲基戊醯基及己醯基。

除非另作說明，否則「視情況經取代」意謂基團可未經取代或經一或多個(例如0、1、2、3、4或5個或更多個或其中可引出之任何範圍)針對該基團列出的取代基取代，該等取代基可相同或不同。在一個實施例中，視情況經取代之基團具有1個取代基。在另一個實施例中，視情況經取代之基團具有2個取代基。在另一個實施例中，視情況經取代之基團具有3個取代基。在另一個實施例中，視情況經取代之基團具有4個取代基。在另一個實施例中，視情況經取代之基團具有5個取代基。

如本文所用，在化學結構中與鍵交叉之波形線「〰」指示波形鍵在化學結構中所連接之原子附接於分子其餘部分或分子片段其餘部分的點。在一些實施例中，箭頭連同星號以波形線之方式使用以指示

附接點。

在某些實施例中，一般在無特定鍵結構型下描述二價基團。應瞭解除非另外說明，否則總體描述意味包括兩種鍵結構型。舉例而言，除非另外說明，否則在基團$R^1–R^2–R^3$中，若基團R^2描述為$–CH_2C(O)–$，則應瞭解此基團可呈$R^1–CH_2C(O)–R^3$與呈$R^1–C(O)CH_2–R^3$鍵結。

片語「醫藥學上可接受」係指當投與諸如人類之動物(視情況而定)時未產生不利、過敏或其他不良反應的分子實體及組合物。

本發明之化合物可呈鹽，諸如醫藥學上可接受之鹽的形式。「醫藥學上可接受之鹽」包括酸加成鹽與鹼加成鹽。「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保留游離鹼之生物有效性及特性，且在生物學上或其他方面合乎需要之鹽，其係用以下形成：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸及其類似酸；及有機酸，其可選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別之有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、乙二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、撲酸、苯乙酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及其類似酸。

「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」包括來源於無機鹼之鹽，諸如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。具體鹼加成鹽為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼的鹽包括以下各物之鹽：一級

胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、緩血酸胺、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。具體有機無毒鹼包括異丙胺、二乙胺、乙醇胺、緩血酸胺、二環己胺、膽鹼及咖啡因。

在一些實施例中，鹽選自鹽酸鹽、氫溴酸鹽、三氟乙酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸酯、順丁烯二酸、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、丙酮酸鹽、丁二酸鹽、乙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、苯磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、丙二酸鹽、昔萘酸鹽、抗壞血酸鹽、油酸鹽、菸鹼酸鹽、糖精鹽、己二酸鹽、甲酸鹽、羥乙酸鹽、棕櫚酸鹽、L-乳酸鹽、D-乳酸鹽、天冬胺酸鹽、蘋果酸鹽、L-酒石酸鹽、D-酒石酸鹽、硬脂酸化物、糠酸鹽(例如2-糠酸鹽或3-糠酸鹽)、萘二磺酸鹽(萘-1,5-二磺酸鹽或萘-1-(磺酸)-5-磺酸鹽)、乙二磺酸鹽(乙-1,2-二磺酸鹽或乙-1-(磺酸)-2-磺酸鹽)、異硫代硫酸鹽(2-羥基乙基磺酸鹽)、2-均三甲苯基磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、2,5-二氯苯磺酸鹽、D-扁桃酸鹽、L-扁桃酸鹽、肉桂酸鹽、苯甲酸鹽、己二酸鹽、乙磺酸鹽、丙二酸鹽、三甲苯磺酸鹽(2-均三甲苯基磺酸鹽)、萘磺酸鹽(2-萘磺酸鹽)、右旋樟腦磺酸鹽(樟腦-10-磺酸鹽，例如(1S)-(+)-10-樟腦磺酸鹽)、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、馬尿酸鹽(2-(苯甲醯基胺基)乙酸鹽)、乳清酸鹽、二甲苯磺酸鹽(對二甲苯-2-磺酸鹽)及雙羥萘酸(2,2'-二羥基-1,1'-二萘甲烷-3,3'-二甲酸鹽)。

「無菌」調配物為無菌或不含所有活微生物及其孢子。

「立體異構體」係指具有相同化學組成，但原子或基團之空間排列不同的化合物。立體異構體包括非對映異構體、對映異構體、構象異構體及其類似物。

「對掌性」係指具有不重迭於鏡像搭配物之特性之分子，而術語「非對掌性」係指重迭於其鏡像搭配物之分子。

「非對映異構體」係指具有兩個或超過兩個對掌性中心且分子不彼此互為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及生物活性。非對映異構體之混合物可在諸如電泳及層析(諸如HPLC)之高解析度分析程序下分離。

「對映異構體」係指彼此為不能重疊之鏡像的化合物之兩種立體異構體。

本文所用之立體化學定義及約定一般遵循S. P. Parker編輯, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及Eliel, E.及Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其能夠使平面偏振光之平面旋轉。在描述光學活性化合物時，字首D及L或*R*及*S*用以表示分子關於其對掌性中心之絕對構型。字首d及l或(+)及(-)用以表示化合物使平面偏振光旋轉之方向，其中(-)或l意謂化合物左旋。字首為(+)或d之化合物為右旋。對於既定化學結構，此等立體異構體除彼此互為鏡像外均一致。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且此類異構體之混合物時常稱為對映異構體混合物。對映異構體之50:50混合物稱為

外消旋混合物或外消旋體，其在化學反應或製程中無立體選擇或立體特異性之情況下可能存在。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物，無光學活性。

術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指經由低能量障壁可互相轉換之具有不同能量的結構異構體。舉例而言，質子互變異構體(亦稱質子轉移互變異構體)包括經由質子轉移互相轉換，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價鍵互變異構體包括藉由一些成鍵電子重組互相轉換。

本發明之某些化合物可以非溶劑合物形式以及溶劑化形式(包括水合物形式)存在。「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物締合或複合。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。本發明之某些化合物可以多晶或非晶形形式存在。一般而言，所有物理形式均意圖在本發明之範疇內。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

「代謝物」係指經由所說明之化合物或其鹽在體內代謝而產生之產物。此類產物可由例如所投化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺、酯化、去酯化、酶裂解及其類似作用產生。

代謝產物通常藉由以下來鑑別：製備本發明化合物之放射性標記(例如^{14}C或^{3}H)同位素，以可偵測劑量(例如大於約0.5 mg/kg)將其非經腸投與動物，諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人類，允許足夠代謝發生之時間(通常約30秒至30小時)，且將其轉變產物自尿、血液或其他生物樣品分離。此等產物容易分離，因為其經標記(其他藉由使用能夠結合殘存於代謝物中之抗原決定基的抗體而分離)。代謝物結構

以習知方式，例如藉由MS、LC/MS或NMR分析確定。一般而言，代謝物之分析用與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同之方法進行。只要代謝產物未在活體內另外發現，則其可用於本發明化合物之治療性給藥的診斷性分析中。

如本文所用，「胺基保護基」係指當化合物上之其他官能基上進行反應時通常用以阻斷或保護胺基之基團之衍生物。此類保護基之實例包括胺基甲酸酯、醯胺、烷基及芳基及亞胺，以及可移除以再生所需胺基之許多N-雜原子衍生物。具體胺基保護基為Pmb (對甲氧基苯甲基)、Boc (第三丁氧羰基)、Fmoc (9-芴基甲氧羰基)及Cbz (苯甲氧羰基)。此等基團之其他實例見於T. W. Greene及P. G. M. Wuts,「Protecting Groups in Organic Synthesis，第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999」。術語「經保護之胺基」係指經一個上述胺基保護基取代之胺基。

如本文所用，「羧基保護基」係指對分子其他位置發生隨後反應的條件穩定，可在適當點移除而不破壞分子其餘部分，得到未受保護之羧基的彼等基團。羧基保護基之實例包括酯基及雜環基。羧酸基之酯衍生物可用以阻斷或保護羧酸基，而在化合物上之其他官能基上進行反應。此類酯基之實例包括經取代之芳基烷基，包括經取代之苯甲基，諸如4-硝基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、2,4-二甲氧基苯甲基、2,4,6-三甲氧基苯甲基、2,4,6-三甲基苯甲基、五甲基苯甲基、3,4-亞甲基二氧基苯甲基、二苯甲基、4,4'-二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'-四甲氧基二苯甲基、烷基或經取代之烷基酯(諸如甲基、乙基、第三丁基烯丙基或第三戊基)、三苯基甲基(三苯甲

基)、4-甲氧基三苯甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、4,4',4''」-三甲氧基三苯甲基、2-苯基丙-2-基、硫酯(諸如第三丁基硫酯)、矽烷基酯(諸如三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基酯)、苯甲醯甲基、2,2,2-三氯乙基、β-(二(正丁基)甲基矽烷基)乙基、對甲苯磺醯基乙基、4-硝基苯甲基磺醯基乙基、烯丙基、桂醯基、1-(三甲基矽烷基甲基)丙-1-烯-3-基及類似部分。羧基保護基之另一實例為雜環基，諸如1,3-噁唑啉基。此等基團之其他實例見於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis，第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999」。術語「經保護之羧基」係指經一個上述羧基保護基取代之羧基。

如本文所用，「羥基保護基」係指當化合物上之其他官能基上進行反應時通常用以阻斷或保護羥基之羥基之衍生物。此類保護基之實例包括四氫哌喃基氧基、苯甲醯基、乙醯氧基、胺甲醯基氧基、苯甲基及矽烷基醚(例如TBS、TBDPS)。此等基團之其他實例見於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis，第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999」。術語「經保護之羥基」係指經一個上述羥基保護基取代之羥基。

本發明之化合物可含有一或多個不對稱碳原子。因此，化合物可呈非對映異構體、對映異構體或其混合物形式存在。化合物之合成可採用外消旋體、非對映異構體或對映異構體作為起始物質或作為中間物。可藉由層析或結晶法，將特定非對映異構體化合物之混合物分離，或富集一或多種特定非對映異構體。類似地，可使用相同技術或此項技術中已知之其他技術將對映異構體混合物分離或對映異構性富

集。不對稱碳或氮原子中之每一者可呈R或S構型，且此等構型均在本發明之範疇內。

在本文所示之結構中，在未說明任何特定對掌性原子之立體化學的情況下，涵蓋所有立體異構體且包括其作為本發明之化合物。在立體化學用表示特定構型之實心楔形物或虛線說明的情況下，立體異構體如此說明及定義。除非另作說明，否則若使用實心楔形物或虛線，則意欲相對立體化學。

另一態樣包括有包括已知之胺基保護基及羧基保護基的本發明化合物之前藥，其在生理條件下釋放，例如水解，得到本發明之化合物。

術語「前藥」係指與母藥比較，對患者效力更低，且能夠酶促或水解活化或轉變為活性更大之母型的醫藥活性物質之前驅物或衍生形式。參見例如Wilman,「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」Biochemical Society Transactions, 14，第375-382頁，615th Meeting Belfast (1986)及Stella等人，「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery」, Directed Drug Delivery, Borchardt等人，(編輯)，第247-267頁，Humana Press (1985)。前藥包括(但不限於)含磷酸酯基之前藥、含硫代磷酸酯基之前藥、含硫酸酯基之前藥、含肽前藥、D-胺基酸修飾之前藥、糖基化前藥、含β內醯胺之前藥、含視情況經取代之苯氧基乙醯胺之前藥或含視情況經取代之苯乙醯胺之前藥及5-氟胞嘧啶及5-氟尿苷前藥。

一種特定類別前藥為其中胺基、脒基、胺基伸烷基胺基、亞胺基伸烷基胺基或胍基中之氮原子經羥基、烷基羰基(-CO-R)、烷氧羰

基(-CO-OR)或醯氧基烷基-烷氧羰基(-CO-O-R-O-CO-R)(其中R為單價或二價基團，例如烷基、伸烷基或芳基)或具有式-C(O)-O-CP1P2-鹵烷基之基團(其中P1及P2相同或不同且為氫、烷基、烷氧基、氰基、鹵素、烷基或芳基)取代的化合物。在一個特定實施例中，氮原子為本發明化合物之脒基的氮原子之一。可藉由使本發明之化合物與諸如醯基之活化基團反應，以使例如化合物中之氮原子鍵結於活化醯基之示例性羰基來製備前藥。活化羰基化合物之實例為含有鍵結於羰基之離去基的化合物，且包括例如醯基鹵、醯基胺、醯基吡錠鹽、醯基醇鹽、醯基酚鹽(諸如對硝基苯氧基醯基)、二硝基苯氧基醯基、氟苯氧基醯基及二氟苯氧基醯基。反應一般在惰性溶劑中在諸如-78℃至約50℃之降低溫度下進行。反應亦可在例如碳酸鉀或碳酸氫鈉之無機鹼或諸如胺(包括吡啶、三甲胺、三乙胺、三乙醇胺或其類似物)之有機鹼存在下進行。

亦涵蓋其他類型前藥。舉例而言，本發明化合物之游離羧基可衍生化為醯胺或烷基酯。作為另一實例，包含游離羥基之本發明之化合物可藉由將羥基轉變成諸如(但不限於)磷酸酯基、半丁二酸酯基、二甲胺基乙酸酯或磷醯基氧基甲氧羰基之基團而衍生化為前藥，如Fleisher, D.等人，(1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115中所概述。亦包括羥基及胺基之胺基甲酸酯前藥，以及羥基之碳酸酯前藥、磺酸酯及硫酸酯。亦涵蓋羥基衍生為(醯氧基)甲醚及(醯氧基)乙醚，其中醯基可為視情況經包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團取代的烷基酯，或其中醯基為如上所述之胺基酸

酯。此類型前藥描述於J. Med. Chem., (1996), 39:10。更特定實例包括醇基氫原子經諸如(C_1-C_6)烷醯基氧基甲基、1-((C_1-C_6)烷醯基氧基)乙基、1-甲基-1-((C_1-C_6)烷醯基氧基)乙基、(C_1-C_6)烷氧基羰氧基甲基、N-(C_1-C_6)烷氧基羰基胺基甲基、丁二醯基、(C_1-C_6)烷醯基、α-胺基(C_1-C_4)烷醯基、芳醯基及α-胺醯基或α-胺醯基-α-胺醯基之基團置換，其中各α-胺醯基獨立地選自天然存在之L-胺基酸、$P(O)(OH)_2$、-$P(O)(O(C_1$-$C_6)$烷基$)_2$或糖基(由移除碳水化合物之半縮醛形式之羥基產生的基團)。

「離去基」係指化學反應中第一反應劑之一部分，其在該化學反應中自第一反應劑替換。離去基之實例包括(但不限於)鹵素原子、烷氧基及磺醯氧基。磺醯氧基實例包括(但不限於)烷基磺醯氧基(例如甲基磺醯氧基(甲磺酸酯基)及三氟甲基磺醯氧基(三氟甲磺酸酯基))及芳基磺醯氧基(例如對甲苯磺醯氧基(甲苯磺酸酯基)及對硝基磺醯氧基(硝基苯磺酸酯基))。

「受試者」、「個體」或「患者」為脊椎動物。在某些實施例中，脊椎動物為哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)農畜(諸如牛)、竞技用动物、寵物(諸如豚鼠、貓、犬、兔及馬)、靈長類動物、小鼠及大鼠。在某些實施例中，哺乳動物為人類。在包含化合物投與患者之實施例中，患者通常有此需要。

術語「抑制」及「降低」或此等術語之任何變化包括實現所需結果的任何可量測之降低或完全抑制。舉例而言，與正常比較，活性(例如IRAK4活性)減少可降低約、至多約或至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、

70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多或其中可導出之任何範圍。

在一些實施例中，式**0**、式**I**或式**II**化合物，諸如表1、2或3之化合物選擇性抑制IRAK4勝過IRAK1。「選擇性抑制」意謂與IRAK1活性比較，化合物為至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多或其中可導出之任何範圍更佳的IRAK4活性抑制劑，或與IRAK1活性比較，2、3、4、5、10、25、50、100、250或500倍更佳的IRAK4活性抑制劑。

「治療有效量」意謂本發明化合物，諸如式**0**、式**I**或式**II**化合物(例如表1、2或3之化合物) (i)治療或預防本文中描述之特定疾病、病狀或病症，或(ii)減弱、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多個症狀及視情況(iii)預防或延遲特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作的量。在一些實施例中，治療有效量為足夠減少或減輕自體免疫或發炎性疾病(例如狼瘡)之症狀的量。在一些實施例中，治療有效量為本文中描述之化學實體足夠顯著地減少B細胞活性或數目的量。在癌症情況下，治療有效量之藥物可減少癌細胞數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳終止)癌細胞浸潤至周邊器官；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳終止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；或在某種程度上減輕一或多種與癌症相關之症狀。在藥物可預防生長或殺死存在之癌細胞的程度上，其可抑制細胞生長或具有細胞毒性。對於癌症療法，功效可例如藉由評估疾病進展時間(TTP)及/或確定反應速率(RR)來量測。

「治療(Treatment)」(及諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」之變化)係指試圖改變所治療之個體或細胞之天然過程的臨床介入，且可為預防或者在臨床病理學過程中進行。治療之所需作用包括預防疾病發生或復發、減輕症狀、減少疾病之任何直接或間接病理結果、疾病之穩定化(亦即不惡化)狀態、降低疾病進展速率、改善或緩和疾病病況、與不接受治療之預期存活率相比延長存活率及症狀緩解或改善預後。在一些實施例中，本發明之化合物用以延遲疾病或病症之發展或減緩疾病或病症之進展。需要治療者包括已經患有病狀或病症者，以及傾向於患有病狀或病症者(例如經由遺傳突變)或有待預防病狀或病症者。

「發炎性病症」係指過度或未調節之發炎反應引起過度發炎症狀、宿主組織損傷或組織功能喪失之任何疾病、病症或症候群。「發炎性病症」亦指藉由白血球或嗜中性白細胞趨化性流入介導之病理狀態。

「發炎」係指由組織損傷或破壞引起之局部保護反應，其用以破壞、沖淡或隔開(隔離)有害體與受害組織。發炎尤其與白血球或嗜中性粒細胞趨化性流入相關。發炎可由病原性生物體及病毒感染以及由非感染性方式(諸如外傷或心肌梗塞或中風後再灌注)、對外來抗原之免疫反應及自體免疫反應產生。因此，可用本發明化合物，諸如式**0**、式**I**或式**II**化合物(例如表1、2或3之化合物)治療之發炎性病症涵蓋與特定防禦系統之反應以及非特定防禦系統之反應相關的病症。

「特定防禦系統」係指對特定抗原之存在起反應之免疫系統組分。由特定防禦系統之反應引起的發炎之實例包括對外來抗原之經典

反應、自體免疫疾病及由T細胞介導之遲發型過敏性反應。慢性發炎疾病、實體移植組織及器官(例如腎及骨髓移植)之排斥反應及移植物抗宿主病(GVHD)為特定防禦系統之發炎反應的其他實例。

術語「非特定防禦系統」係指由無免疫記憶能力之白細胞(例如粒細胞及巨噬細胞)介導之發炎性病症。至少部分由非特定防禦系統之反應引起的發炎之實例包括與諸如以下之病狀相關之發炎：成人(急性)呼吸窘迫症候群(ARDS)或多器官損傷症候群；再灌注損傷；急性絲球體腎炎；反應性關節炎；具有急性發炎組分之皮膚病；急性化膿性腦膜炎或其他中樞神經系統發炎病症，諸如中風；熱損傷；發炎性腸病；粒細胞輸血相關症候群；及細胞激素誘發之毒性。

「自體免疫疾病」係指其中組織損傷與體液或細胞介導之對身體自身成分之反應有關的任一組病症。自體免疫疾病之非限制性實例包括類風濕性關節炎、狼瘡及多發性硬化。

如本文所用，「過敏性疾病」係指由過敏症引起之任何症狀、組織損傷或組織功能喪失。如本文所用，「關節炎疾病」係指特徵為可歸因於多種發病原因之關節發炎損害的任何疾病。如本文所用，「皮炎」係指特徵為可歸因於多種發病原因之皮膚發炎的皮膚疾病大家族任一者。如本文所用，「移植排斥反應」係指特徵為移植及周圍組織功能喪失、疼痛、腫脹、白細胞增多及血小板減少之針對移植組織(諸如器官或細胞(例如骨髓))之任何免疫反應。本發明之治療方法包括用於治療與發炎細胞活化相關之病症的方法。

「發炎細胞活化」係指發炎細胞(包括(但不限於)單核細胞、巨噬細胞、T淋巴細胞、B淋巴細胞、粒細胞(亦即多形核白血球，諸如

嗜中性粒細胞、嗜鹼性粒細胞及嗜酸性粒細胞)、肥大細胞、樹突狀細胞、蘭格漢氏細胞(Langerhans cell)及內皮細胞)中由增生性細胞反應之刺激物(包括(但不限於)細胞激素、抗原或自體抗體)誘發、產生可溶性介體(包括(但不限於)細胞激素、氧自由基、酶、前列腺素類或血管活性胺)或細胞表面表現新或增加數目之介體(包括(但不限於)主要組織相容性抗原或細胞黏著分子)。熟習此項技術者應瞭解此等細胞中此等表現型之一種或組合的活化可促進發炎病症之開始、維持或惡化。

在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎病症包括(但不限於)氣喘、鼻炎(例如過敏性鼻炎)、過敏性氣道症候群、異位性皮炎、支氣管炎、類風濕性關節炎、牛皮癬、狼瘡、慢性阻塞性肺病(COPD)、接觸性皮炎、慢性阻塞性肺病及遲發性超敏反應。

術語「癌症」及「癌」、「贅生物」及「腫瘤」以及相關術語係指或描述哺乳動物中通常特徵為細胞生長不受調控之生理病狀。「腫瘤」包含一或多種癌細胞。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、胚細胞瘤、肉瘤、精原細胞瘤、神經膠母細胞瘤、黑色素瘤、白血病及脊髓或淋巴惡性疾病。此類癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)及肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀癌。其他癌症包括皮膚癌、角化棘皮瘤、濾泡癌、毛細胞白血病、口腔癌、咽(口腔)癌、唇癌、舌癌、口癌、唾液腺癌、食道癌、喉癌、肝細胞癌、胃癌(gastric)、胃癌(stomach)、胃腸癌、小腸癌、大腸癌、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌(liver)、膀胱癌、肝癌(hepatoma)、乳癌、結腸癌、直腸癌、結

腸直腸癌、泌尿生殖器癌、膽道癌、甲狀腺癌、乳頭狀癌、肝癌(hepatic)、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎癌(kidney)或腎癌(renal)、前列腺癌、睪丸癌、陰道癌、腹膜癌、肛門癌、陰莖癌、骨骼癌、多發性骨髓瘤、B細胞淋巴瘤、擴散性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、中樞神經系統癌、腦癌、頭頸部癌、霍奇金氏癌及相關轉移。贅生性病症之實例包括脊髓增生性病症，諸如真性紅細胞增多症、特發性血小板增多症、骨髓纖維化，諸如原發性骨髓纖維化及慢性骨髓性白血病(CML)。

「化學治療劑」為一種可用於治療既定病症，例如癌症或發炎性病症之藥劑。化學治療劑之實例為此項技術中已熟知，且包括諸如以引用的方式併入本文中之美國公開申請案第2010/0048557號中揭示之實例的實例。另外，化學治療劑包括任一化學治療劑之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物以及其兩者或超過兩者之組合。

除非另有說明，否則本文中描繪之結構亦意謂包括不同之處僅僅在於存在一或多個同位素富集原子之化合物。可併入本發明化合物中之示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。同位素標記之化合物(例如^{3}H和^{14}C標記之化合物)可用於化合物或受質組織分佈分析中。氚化(亦即^{3}H)和碳-14 (亦即^{14}C)同位素可因其易於製備和可偵測而適用。此外，經諸如氘(亦即^{2}H)之更重同位素取代可提供某些由新陳代謝穩定性更大產生之治療優點(例如活體內半衰期延長或所需劑量減少)。在一些實施例中，在本發明之化合物中，一或多個碳原子經^{13}C或^{14}C富集之

碳置換。諸如^{15}O、^{13}N、^{11}C及^{18}F之正電子發射同位素可用於正電子發射斷層攝影法(PET)研究以檢查受質受體佔用情況。同位素標記之化合物一般可藉由根據類似於本文流程中或實例中揭示之程序，藉由用同位素標記試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

特別涵蓋關於本發明之一個實施例所論述之任何限制可適用於本發明之任何其他實施例。此外，本發明之任何化合物或組合物可用於本發明之任何方法，且本發明之任何方法可用於產生或利用本發明之任何化合物或組合物。

若結構與其名稱之間存在任何差異，則以該結構為準。

除非明確指示，否則術語「或」之使用用以意謂「及/或」，係指僅僅替代物或替代物互斥，不過本發明支持僅指替代物及「及/或」之定義。

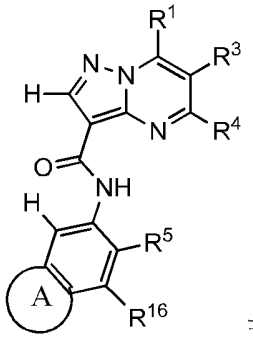
本申請案通篇，術語「約」用以指示值包括用以確定此值之裝置或方法的誤差之標準偏差。

如本文所用，除非另外清楚指示，「一個/種(a或an)」意謂一或多個/種。如本文所用，「另一」意謂至少第二或更多。

本文中使用之標題僅僅為了組織。

IRAK4抑制劑

如所述，本發明之一態樣包括式**0**化合物：



式**0**

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為氫或鹵素；

R^3為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_1-C_3烷醯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)NR^6R^7、-(C_{2-3}烯基)C(O)NR^6R^7、-$S(O)_{1-2}NR^6R^7$、-NR^8R^9、-O-C_{1-3}烷基、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

其中任何環烷基、雜環基、雜芳環或芳環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

R^4為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)R^{13}-(C_{2-3}烯基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、-C(O)NR^8R^9或-NR^8R^9，

其中任何烷基、烯基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或可視情況經側氧基取代之3-7員單環飽和或部分飽和雜環基取代；

R^5為氫、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、-NR^8R^9、-C(O)NR^8R^9、-O(C_{3-7}環烷基)、-O(C_{1-3}烷基)-3-8員環烷基、-O(C_{0-3}烷基)-3-8員飽和或部分飽和雜環基、-O(C_{1-3}烷基)-苯基、-O(C_{1-3}烷基)-5-6員雜芳環、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或可視情況經以下取代之3-11員飽和

或部分飽和雜環基取代：(i)視情況經鹵素取代之-C(O)(C_{1-3}烷基)或(ii)視情況經鹵素取代之C_{1-3}烷基，且

其中任何環烷基、雜環基、苯基或雜芳環視情況經以下取代：鹵素；側氧基；CN；OH；C_{1-6}烷氧基；$-NR^8R^9$；-C(O)(C_{1-3}烷基)；-(C_{0-3}烷基)$C(O)NR^{10}R^{11}$；$-S(O)_{1-2}NR^8R^9$；$-OP(O)(OC_{1-3}$烷基$)_2$；視情況經OH或鹵素取代之C_{3-10}環烷基；視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基；視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環；或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、$-O-C_{1-3}$烷基、$-S-C_{1-3}$烷基、$-SO_2-C_{1-3}$烷基、$-NR^8R^9$、$-C(O)NR^8R^9$、苯基、C_{3-10}環烷基、視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基或視情況經側氧基、鹵素或C_{1-3}烷基取代之5-6員單環雜芳環取代的C_{1-4}烷基；

A為視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、-(C_{0-3}烷基)-C_{3-6}環烷基、-(C_{0-3}烷基)-3-11員雜環基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)(C_{1-3}$烷基$)$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$、$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-(C_{0-3}烷基)-$OP(O)(OC_{1-3}$烷基$)_2$取代之3-11員雜環基，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經以下取代：鹵素；側氧基；CN；OR^{13}；C_{1-3}鹵烷氧基；-C(O)(C_{1-3}烷基)；$-S-C_{1-3}$烷基；或視情況經OH、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或3-8員雜環基取代之C_{1-3}烷基，且

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

$\mathbf{R^6}$及$\mathbf{R^7}$每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、

OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^8、**R^9**、**R^{10}**及**R^{11}**每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-(C_{0-3}烷基)-苯基、3-11員飽和雜環基、5-6員單環雜芳環、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)OR^{13}$、-$C(O)NR^6R^7$或-$S(O)_{1-2}R^{13}$，或**R^{10}**及**R^{11}**一起形成5-8員雜環基，

其中任何烷基、環烷基、苯基、雜環基或雜芳環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{13}、-NR^6R^7或5-6員單環雜芳環取代；

R^{12}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

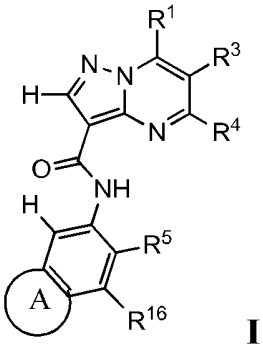
其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^{13}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{12}或-NR^6R^7取代；且

R^{16}為氫、鹵素、CN或視情況經-NH_2、鹵素或CN取代之C_{1-3}烷基。

本發明之另一態樣包括式**I**化合物：



I

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為氫或鹵素；

R^3為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_1-C_3烷醯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)NR^6R^7、-(C_{2-3}烯基)C(O)NR^6R^7、-$S(O)_{1-2}NR^6R^7$、-NR^8R^9、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

R^4為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)R^{13}-(C_{2-3}烯基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-NR^8R^9；

其中任何烷基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^5為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、-NR^8R^9、-O(C_{3-7}環烷基)、-O(C_{1-3}烷基)-3-8員環烷基、-O(C_{1-3}烷基)-3-8員飽和或部分飽和雜環基、-O(C_{1-3}烷基)-苯基、-O(C_{1-3}烷基)-5-6員雜芳環、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環視情況經以下取代：鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷氧基、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-

$S(O)_{1-2}NR^8R^9$、-$OP(O)(OC_{1-3}$烷基$)_2$、視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、苯基、3-8員飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基；

A為視情況經以下取代之3-11員雜環基：鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、-(C_{0-3}烷基)-C_{3-6}環烷基、視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之-(C_{0-3}烷基)-3-11員雜環基、-NR^8R^9、-$NR^{12}C(O)R^{13}$、-$NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、-$C(O)(C_{1-3}$烷基)、-$C(O)NR^{10}R^{11}$、-$C(O)OR^{13}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-$OP(O)(OC_{1-3}$烷基$)_2$，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或3-8員雜環基取代；

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

R^6及**R^7**每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^8、**R^9**、**R^{10}**及**R^{11}**每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-(C_{0-3}烷基)-苯基、3-11員飽和雜環基、-$C(O)R^{13}$、-$C(O)OR^{13}$、-$C(O)NR^6R^7$或-$S(O)_{1-2}R^{13}$，或**R^{10}**及**R^{11}**一起形成視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代之5-8員雜環基；

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{13}或

-NR^6R^7取代；

R^{12}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

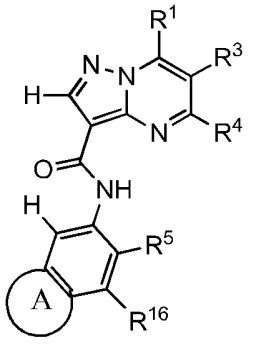
其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^{13}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{12}或-NR^6R^7取代；且

R^{16}為H、-Cl、-CN或-CH_3。

本發明之另一態樣包括式**II**化合物：



II

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為氫或鹵素；

R^3為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_1-C_3烷醯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)NR^6R^7、-(C_{2-3}烯基)C(O)NR^6R^7、-$S(O)_{1-2}NR^6R^7$、-NR^8R^9、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、

CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

R^4為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)R^{13}-(C_{2-3}烯基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-NR^8R^9；

其中任何烷基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^5為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、-NR^8R^9、-O(C_{3-7}環烷基)、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基取代；

A為視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-NR^8R^9、-$NR^{12}C(O)R^{13}$、-$NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-C(O)OR^{13}或-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代之3-11員雜環基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

R^6及**R^7**每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

$\mathbf{R^8}$、$\mathbf{R^9}$、$\mathbf{R^{10}}$及$\mathbf{R^{11}}$每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3-11員飽和雜環基、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^6R^7$或$-S(O)_{1-2}R^{13}$，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、$-OR^{13}$或$-NR^6R^7$取代；

$\mathbf{R^{12}}$每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

$\mathbf{R^{13}}$每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、$-OR^{12}$或$-NR^6R^7$取代；且

$\mathbf{R^{16}}$為H、-Cl、-CN或$-CH_3$。

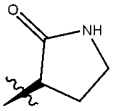
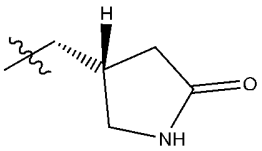
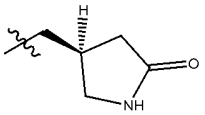
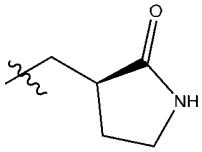
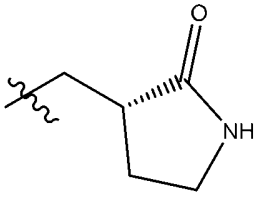
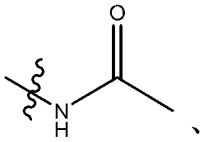
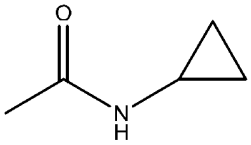
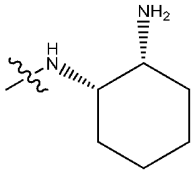
在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為氫、OH、鹵素、CH_3、CH_2OH、CH_2F、$OCHF_2$、CHF_2、CF_3、環丙基、氮雜環丁烷基、CN、$-C(O)CH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-NHCH_3$、$-SO_2-NH_2$或$-SO_2-NHCH_3$。

在一些實施例中，R^1及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為氫、鹵素、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、環丙基或$-C(O)CH_3$。

在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為氫、OH、CH_3或CH_2OH。

在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為Br、Cl、F、$OCHF_2$、CHF_2或CF_3。

在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為環丙基、氮雜環丁烷基、CN、$-C(O)CH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-NHCH_3$、$-SO_2-NH_2$或$-SO_2-NHCH_3$。

在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^3}$各為氫，且$\mathbf{R^4}$為Cl、CHF_2、  、  、  、  、  、  、  、  或其立體異構體。

在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^3}$各為氫，且$\mathbf{R^4}$為氫或CH_3。

在一些實施例中，$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^4}$及$\mathbf{R^3}$各為氫。

在一些實施例中，$\mathbf{R^{16}}$為H。在一些實施例中，$\mathbf{R^{16}}$為-Cl、-CN或-CH_3。

在一些實施例中，$\mathbf{R^5}$為視情況經以下取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基：鹵素；側氧基；CN；OH；C_{1-6}烷氧基；$-NR^8R^9$；$-C(O)(C_{1-3}$烷基)；$-(C_{0-3}$烷基$)C(O)NR^{10}R^{11}$；$-S(O)_{1-2}NR^8R^9$；$-OP(O)(OC_{1-3}$烷基$)_2$；視情況經OH或鹵素取代之C_{3-10}環烷基；視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基；視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環；或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、$-O-C_{1-3}$烷基、$-S-C_{1-3}$烷基、$-SO_2-C_{1-3}$烷基、$-NR^8R^9$、$-C(O)NR^8R^9$、苯基、C_{3-10}環烷基、視情

況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基或視情況經側氧基、鹵素或C_{1-3}烷基取代之5-6員單環雜芳環取代的C_{1-4}烷基。

在一些實施例中，$\mathbf{R^5}$為視情況經以下取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基：鹵素、側氧基、CN、OH、-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基。在一些實施例中，$\mathbf{R^5}$為視情況經以下取代之N連接之3-11員飽和雜環基：鹵素、側氧基、CN、OH、-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基。

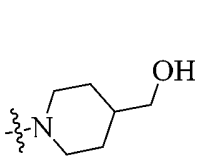
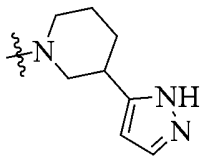
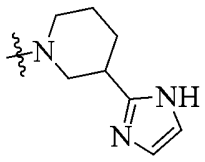
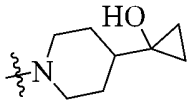
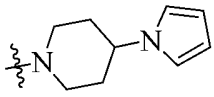
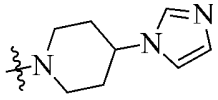
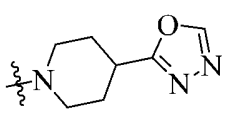
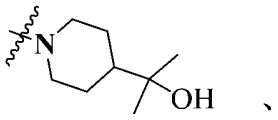
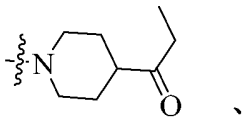
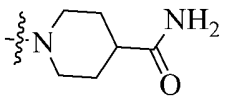
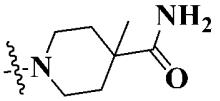
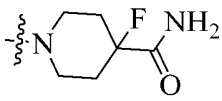
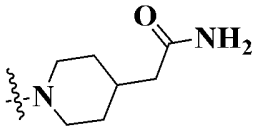
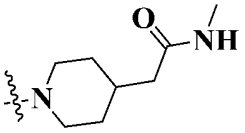
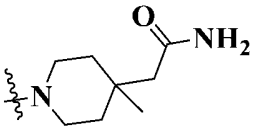
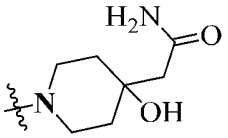
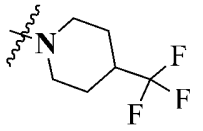
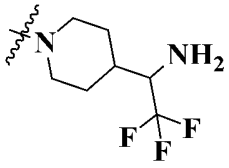
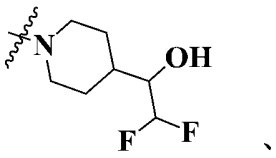
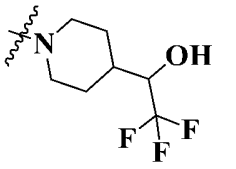
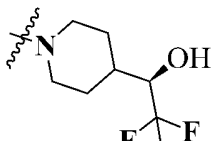
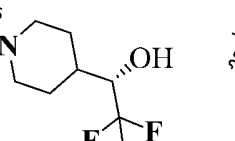
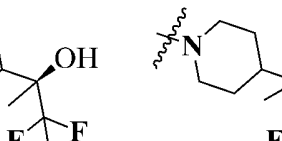
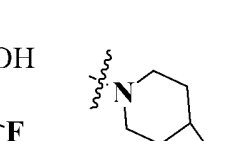
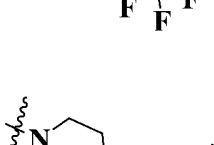
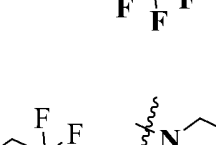
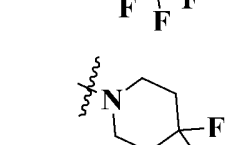
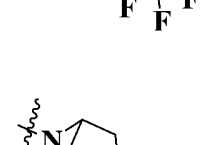
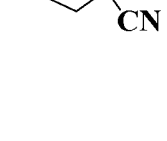
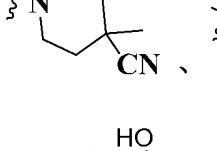
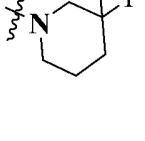
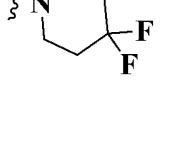
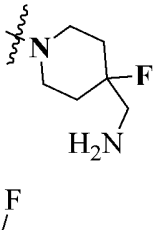
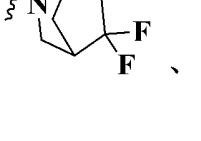
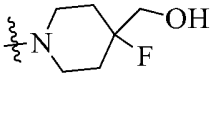
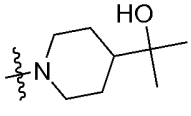
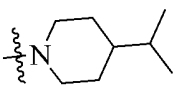
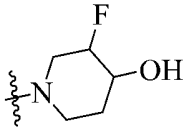
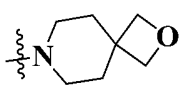
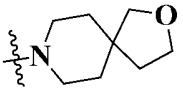
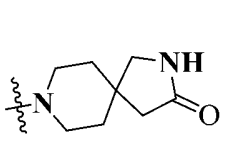
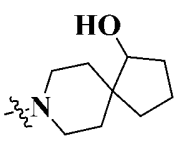
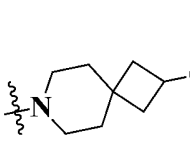
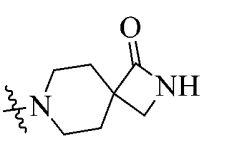
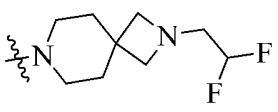
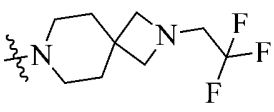
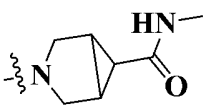
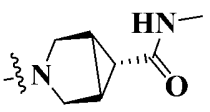
在一些實施例中，$\mathbf{R^5}$之3-11員飽和或部分飽和雜環基之環雜原子係選自氮及氧。

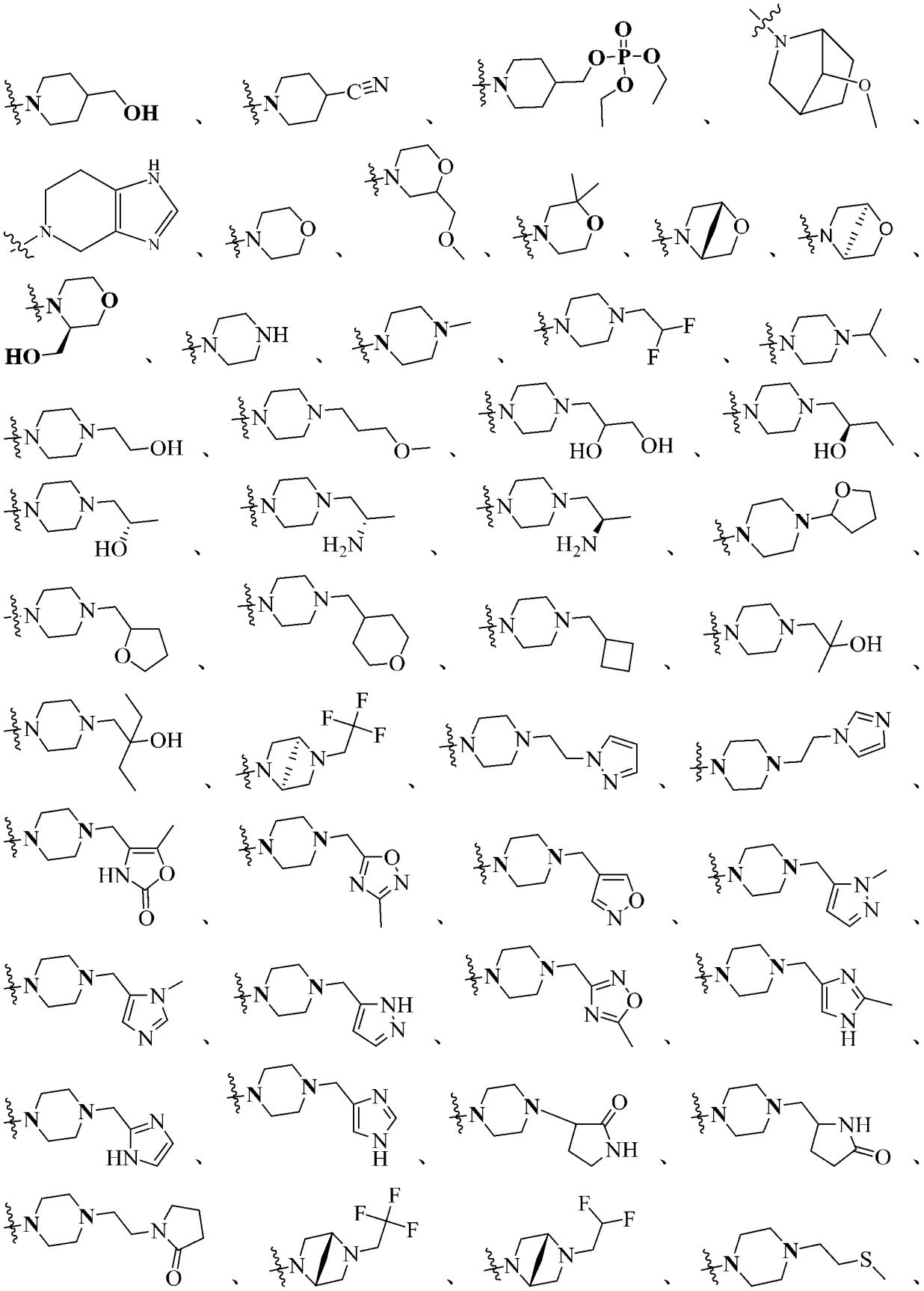
在一些實施例中，$\mathbf{R^5}$為哌啶基、哌嗪基或嗎啉基，其中任一$\mathbf{R^5}$視情況經以下取代：鹵素；側氧基；CN；OH；C_{1-6}烷氧基；-NR^8R^9；-C(O)(C_{1-3}烷基)；-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$；-$S(O)_{1-2}NR^8R^9$；-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$；視情況經OH或鹵素取代之C_{3-10}環烷基；視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基；視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環；或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、-O-C_{1-3}烷基、-S-C_{1-3}烷基、-SO_2-C_{1-3}烷基、-NR^8R^9、-C(O)NR^8R^9、苯基、C_{3-10}環烷基、視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基或視情況經側氧基、鹵素或C_{1-3}烷基取代之5-6員單環雜芳環取代的C_{1-4}烷基。

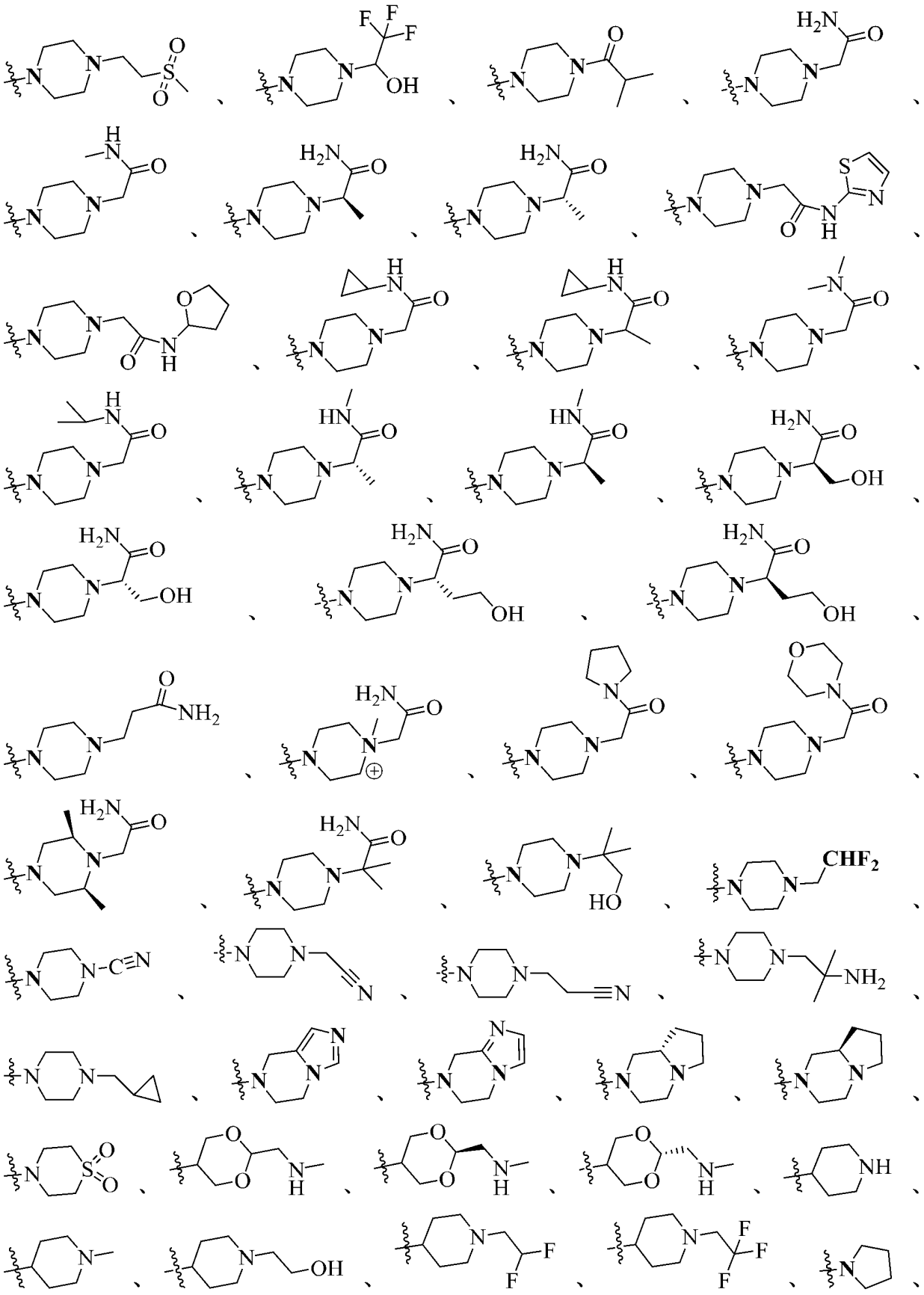
在一些實施例中，$\mathbf{R^5}$為N連接之哌啶基、N連接之哌嗪基或N連接之嗎啉基，其中任一$\mathbf{R^5}$視情況經鹵素、側氧基、CN、OH或視情況

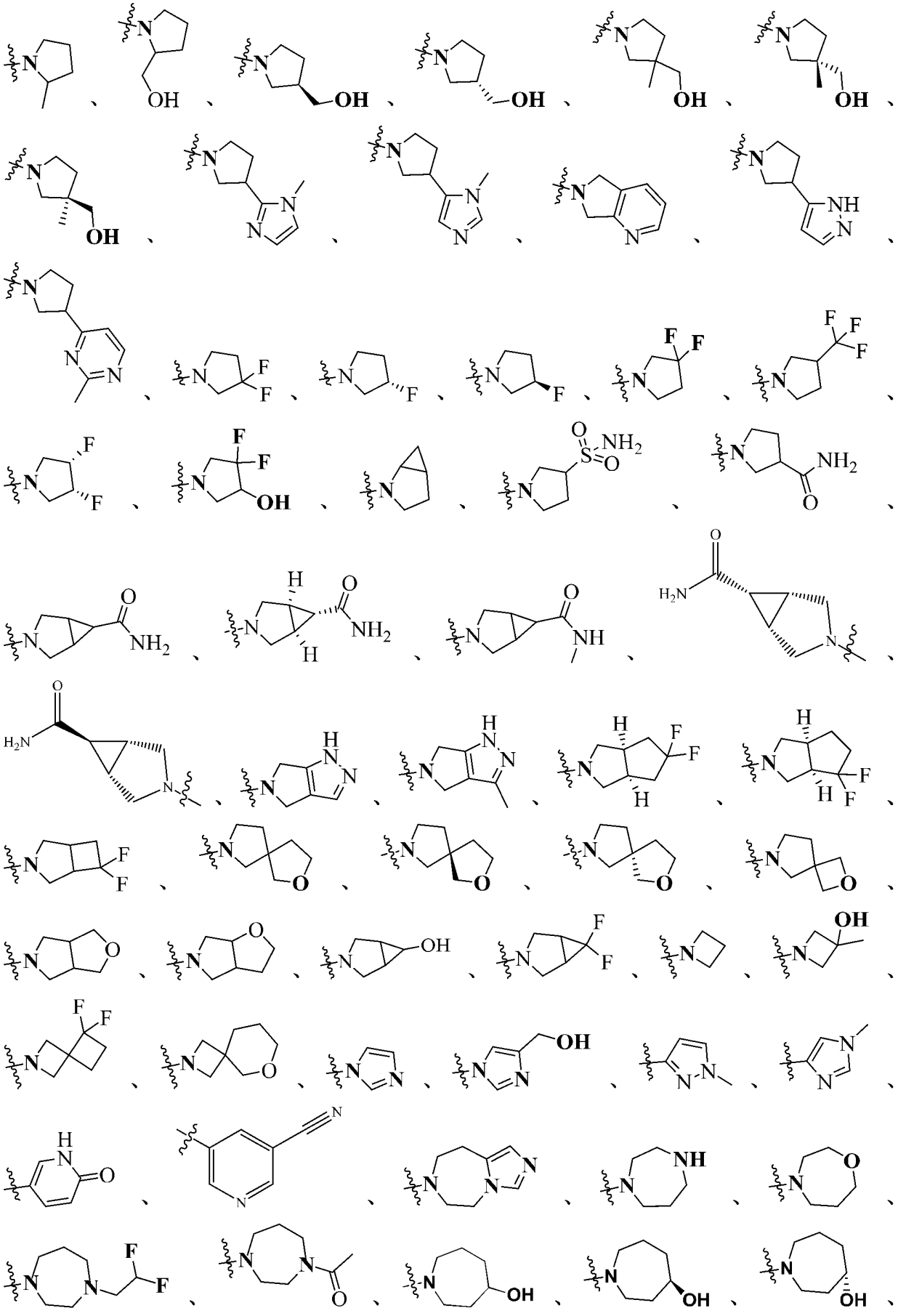
經鹵素、側氧基、CN或OH取代之C_{1-3}烷基取代。

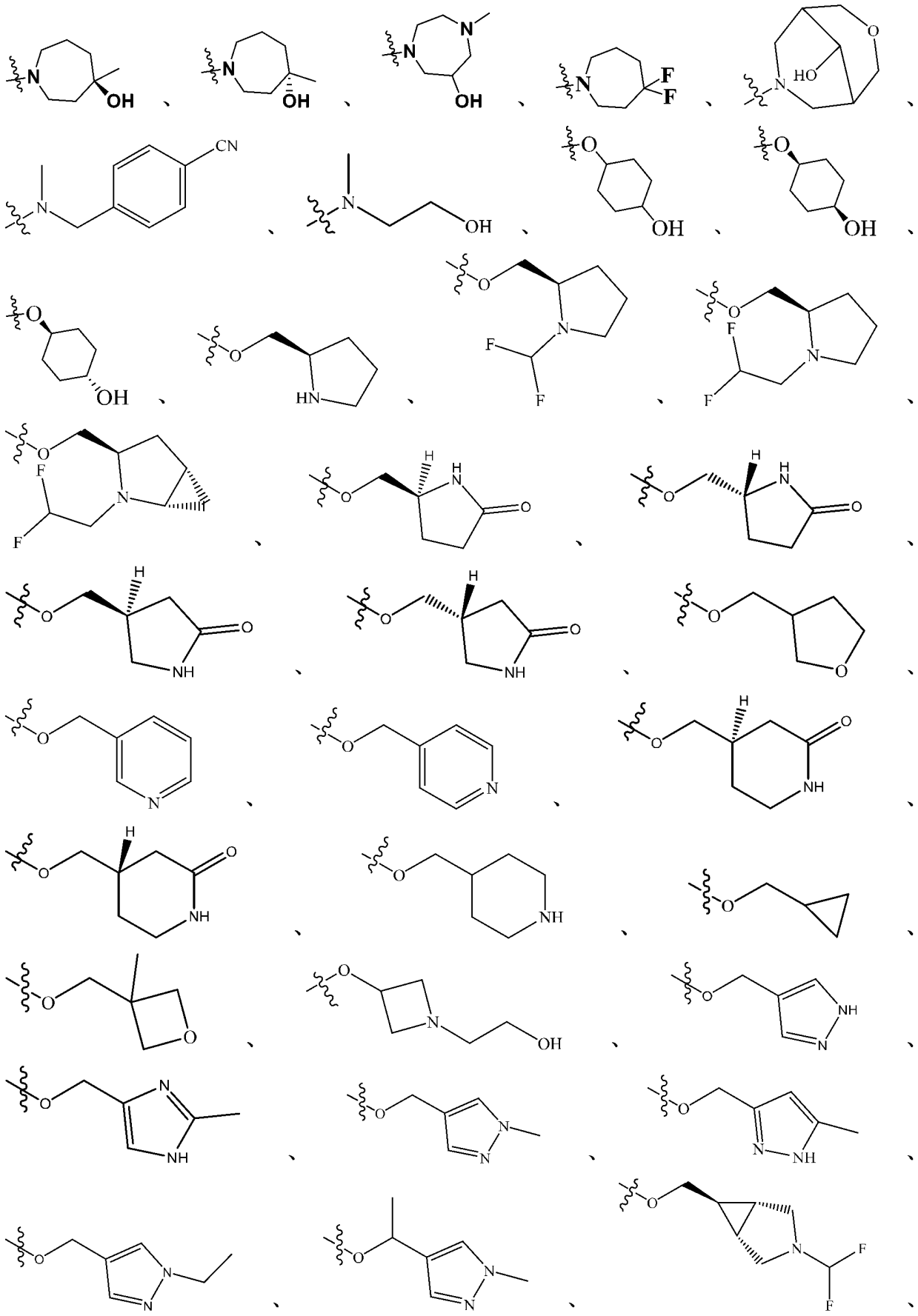
在一些實施例中，$\mathbf{R^5}$為：

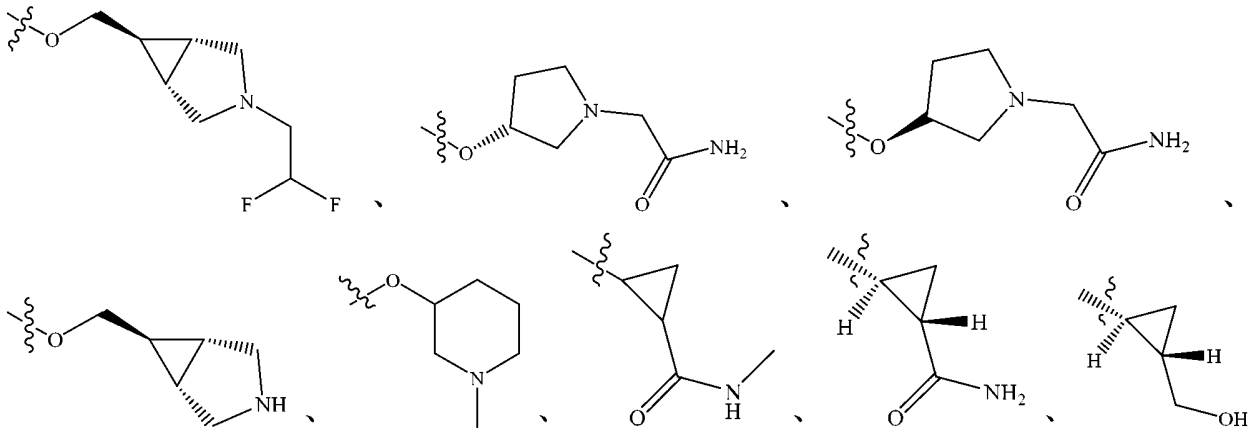
$-CH_2CH_3$、$-C(CH_3)_2$、Cl、CN、環丙基、$-C(O)NH_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、





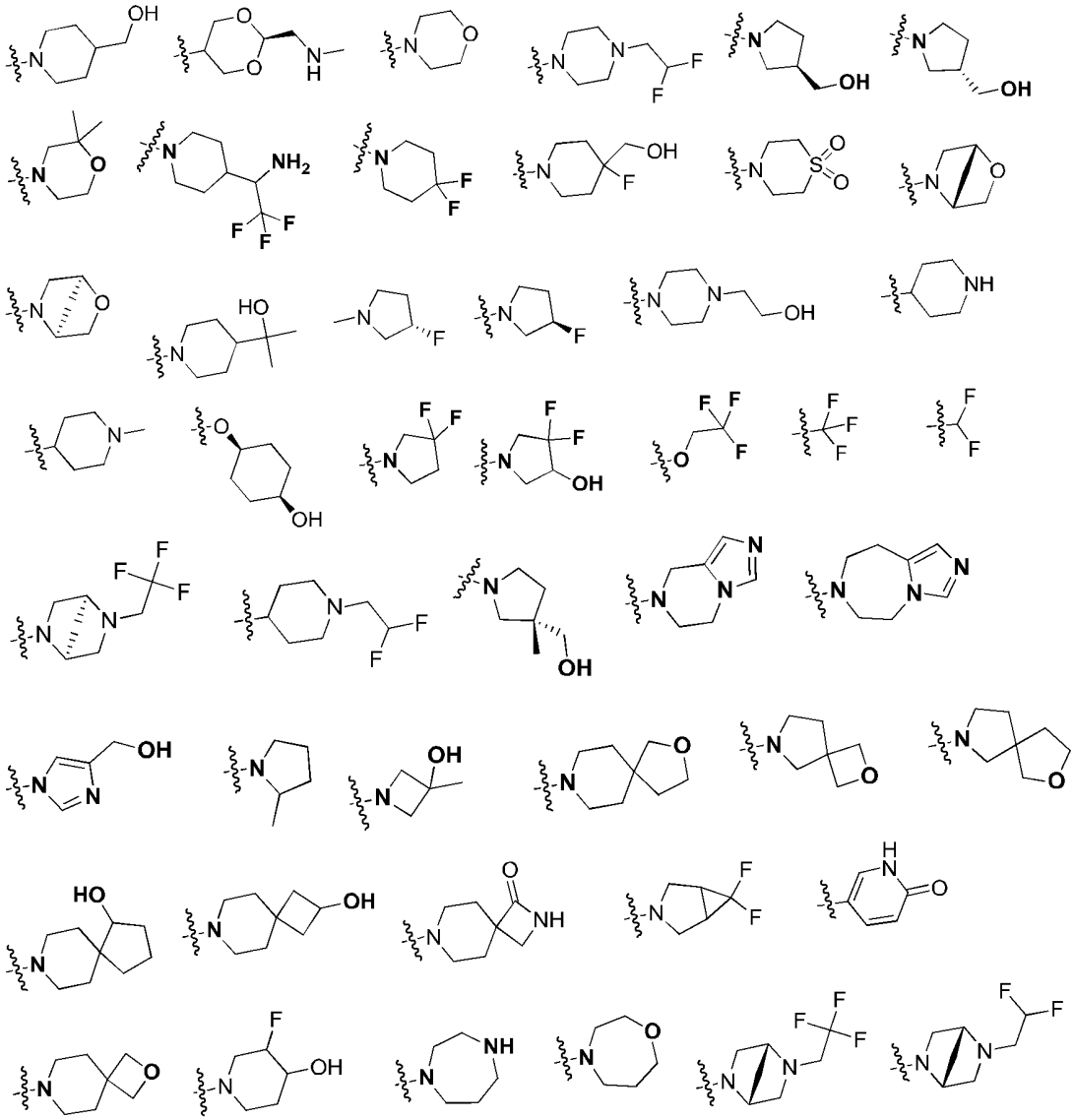


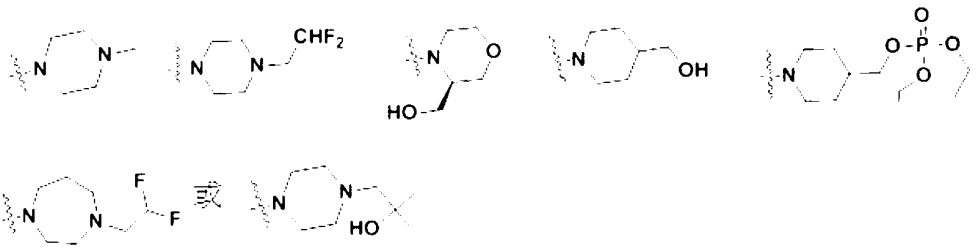




或其立體異構體。

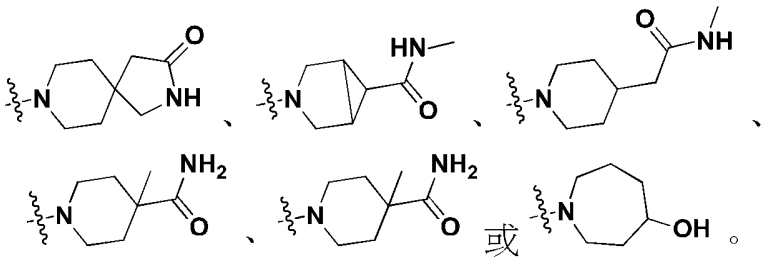
在一些實施例中，R^5為：



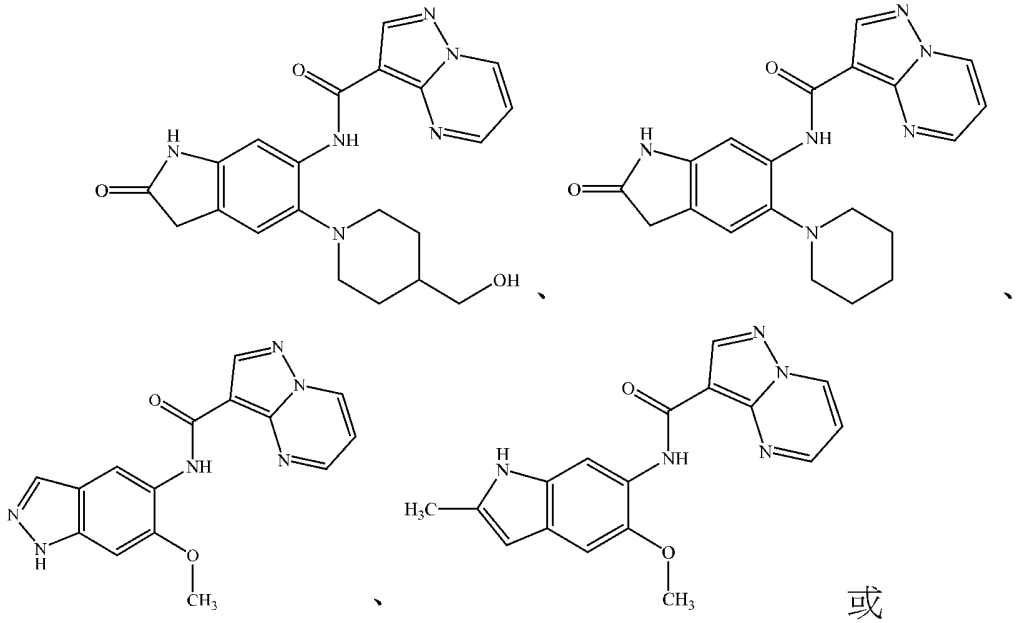


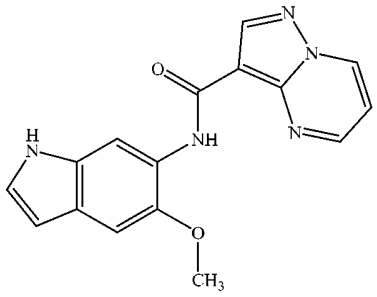
或其立體異構體。

在一些實施例中，R^5為



如先前所述，當**A**為5員含氮雜環時，該氮原子經取代。在其中A包含一或多個氮原子，例如2、3或更多個氮原子的實施例中，各氮原子經取代。更具體而言，在一些實施例中，化合物不為



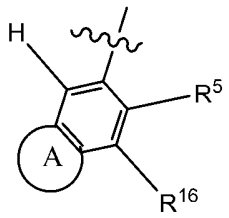


。

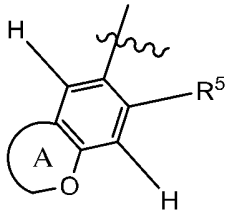
在一些實施例中，**A**為3-11員非芳族雜環基。

在一些實施例中，**A**為包含至少一個氧作為環原子且視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$或$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代之3-11員雜環基，其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

在一些實施例中，式**0**、式**I**或式**II**之以下部分，



進一步定義為**0-A**、**I-A**或**II-A**：



0-A、**I-A**或**II-A**

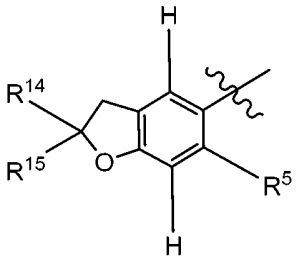
其中**A**為視情況含有額外環雜原子之5或6員環且

其中**A**視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$或$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、

OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

在一些實施例中，**0-A**、**I-A**或**II-A**進一步定義為**0-B**、**I-B**或**II-B**：



0-B、**I-B**或**II-B**

其中$\mathbf{R^{14}}$及$\mathbf{R^{15}}$各選自鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$及$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$，

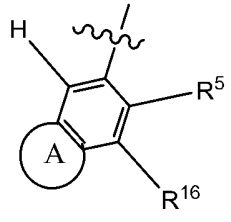
其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

或$\mathbf{R^{14}}$及$\mathbf{R^{15}}$一起形成C_{3-6}環烷基或飽和或部分飽和3-6員雜環基，

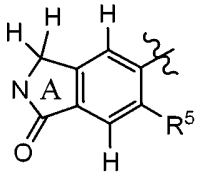
其中任何環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

在一些實施例中，A不含氧作為環原子且視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$或$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代，其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

在一些實施例中，式**0**、式**I**或式**II**之以下部分，



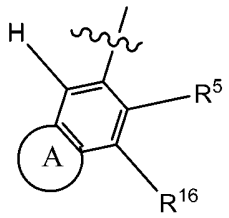
進一步定義為**0-C**、**I-C**或**II-C**：



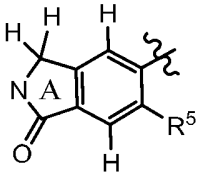
0-C、**I-C**或**II-C**

其中氮包含如本文中定義之取代基。

在一些實施例中，式**0**、式**I**或式**II**之以下部分，



進一步定義為**0-C**、**I-C**或**II-C**：

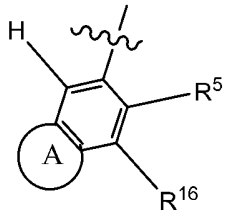


0-C、**I-C**或**II-C**

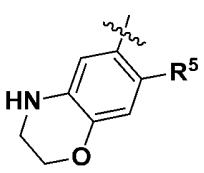
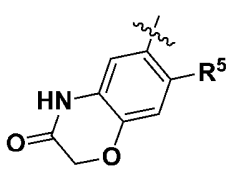
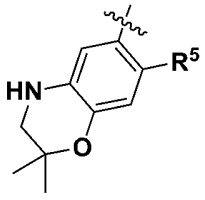
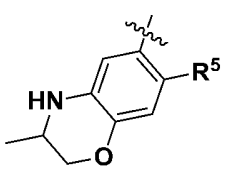
其中**A**之氮經C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基取代，

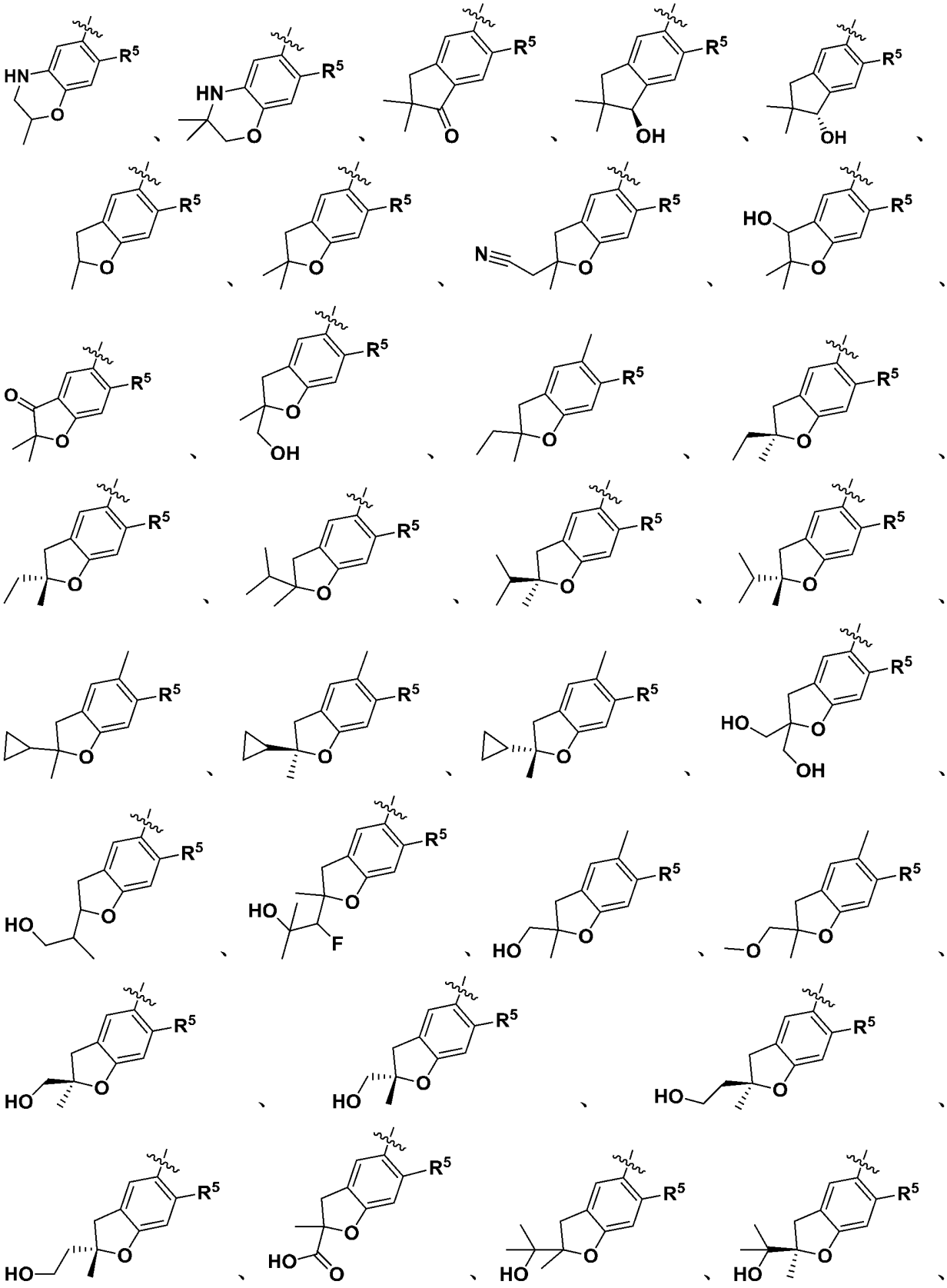
其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

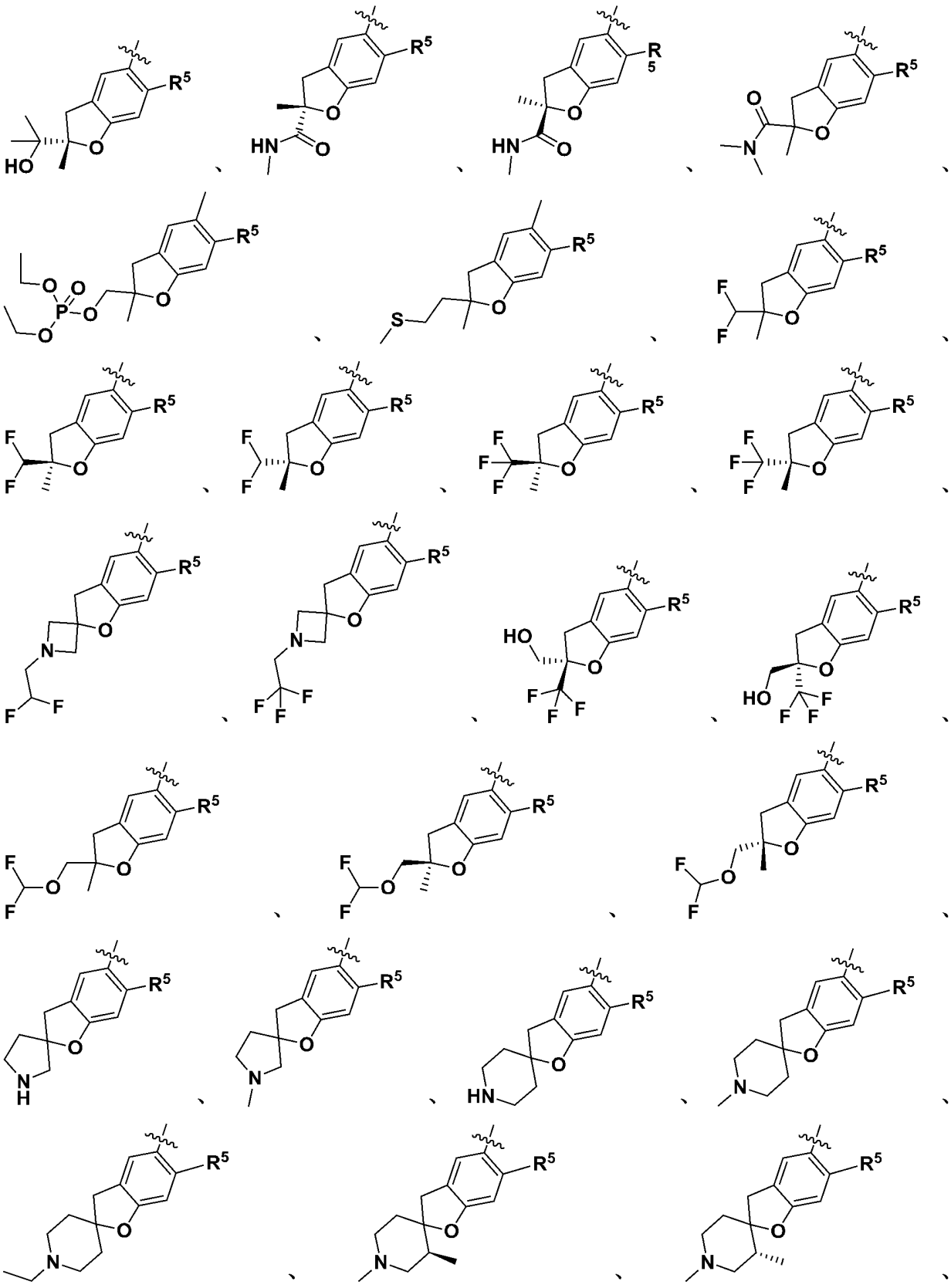
在一些實施例中，式**0**、式**I**或式**II**之以下部分，

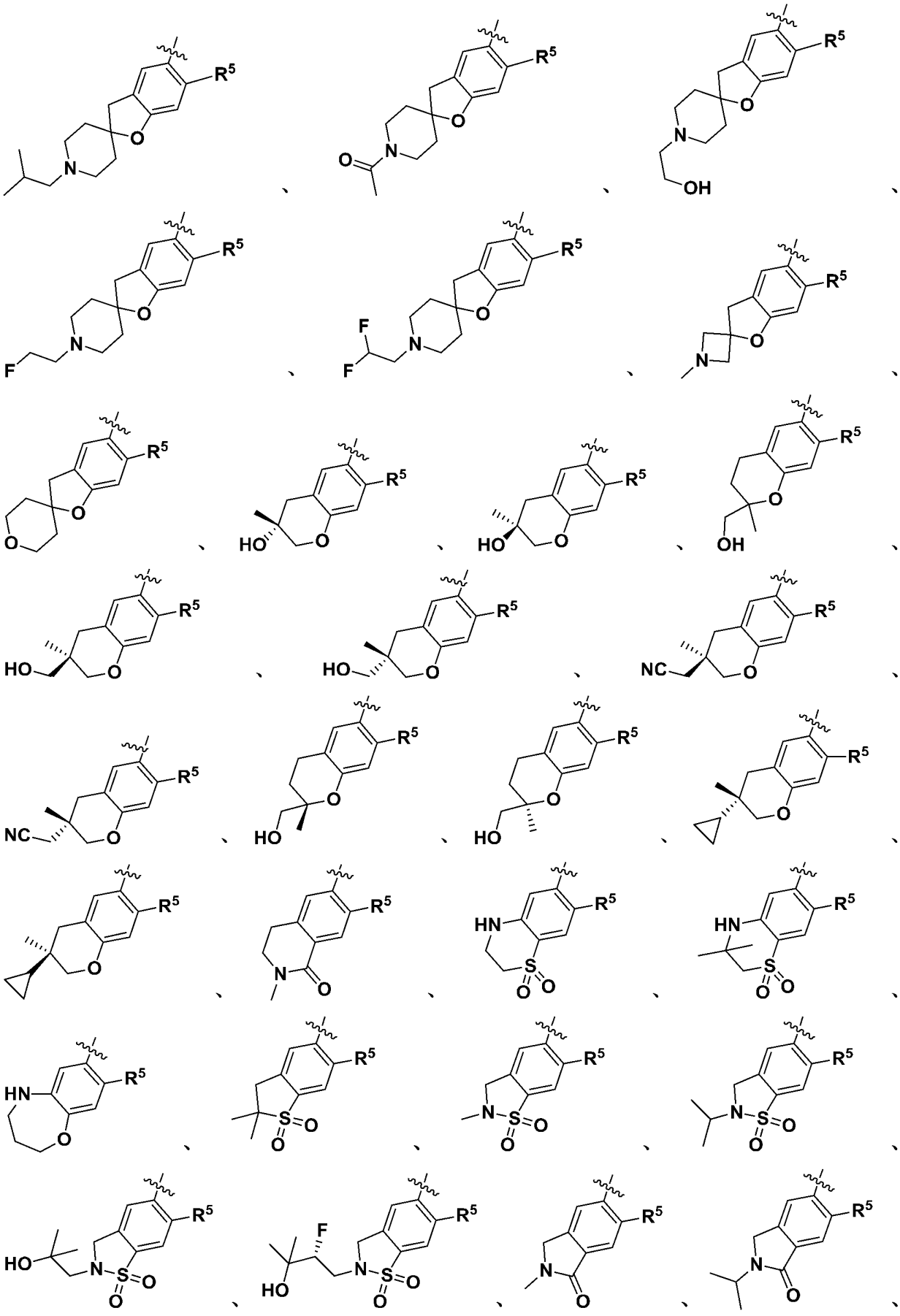


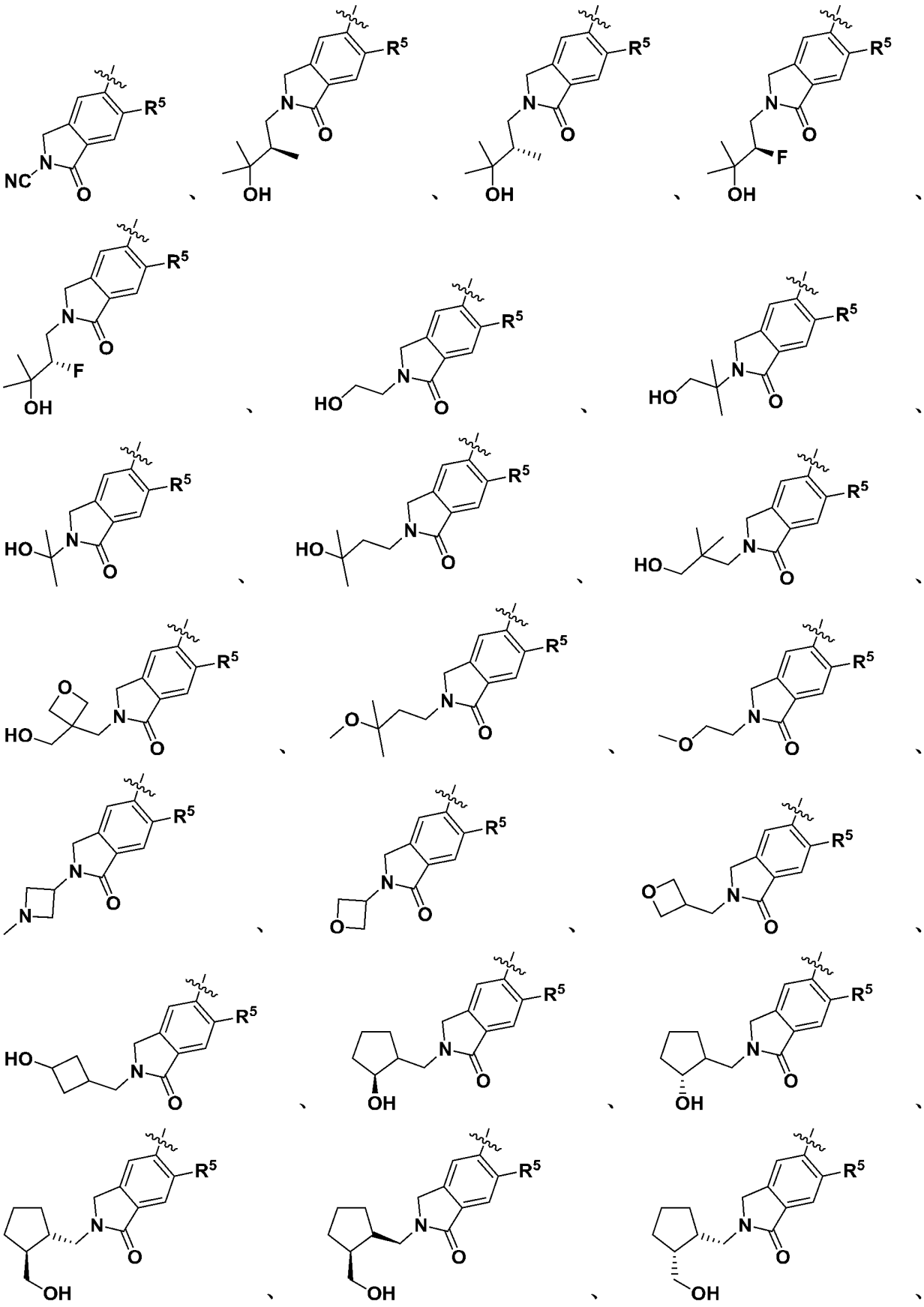
係選自

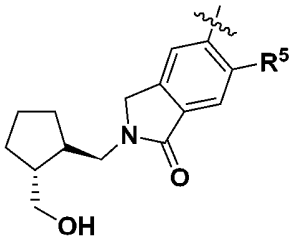
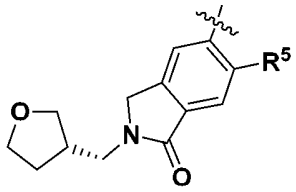
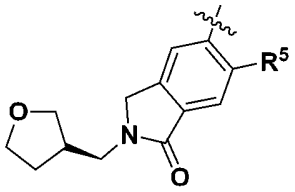
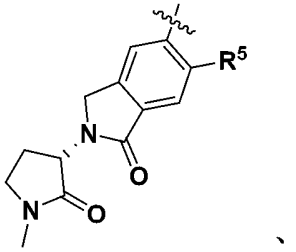
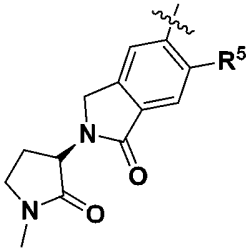
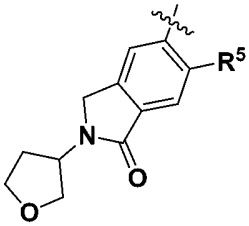
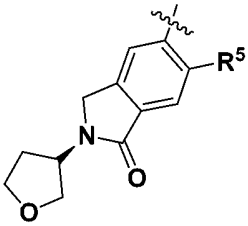
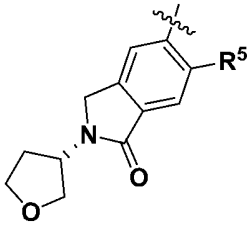
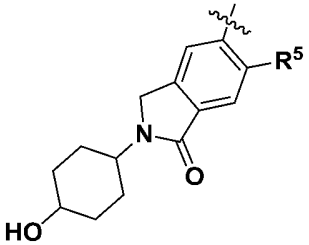
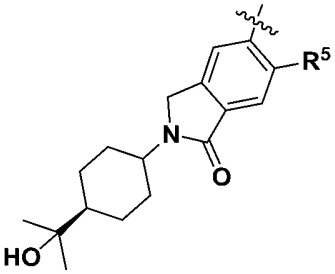
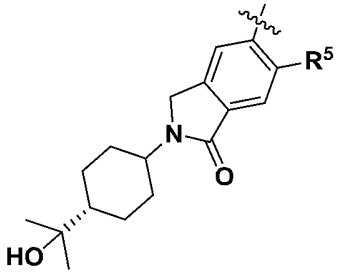
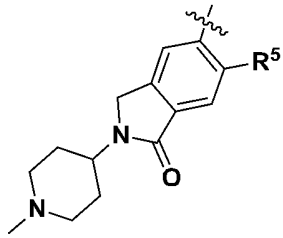
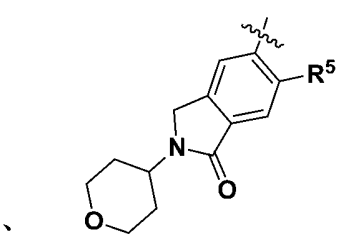
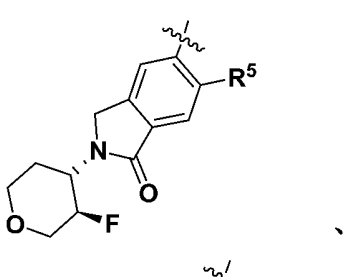
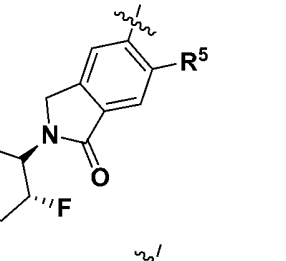
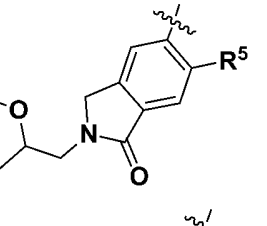
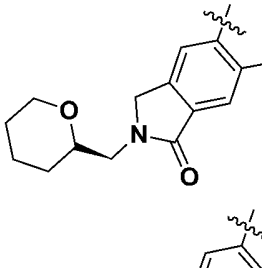
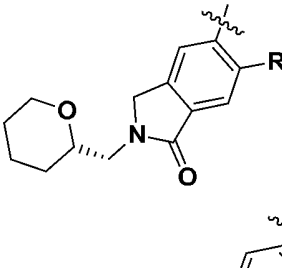
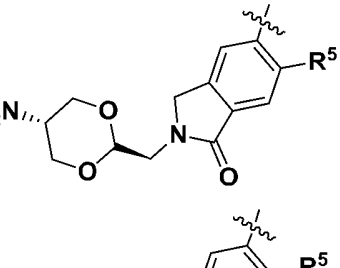
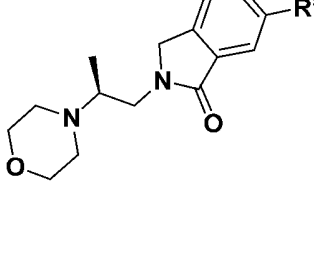
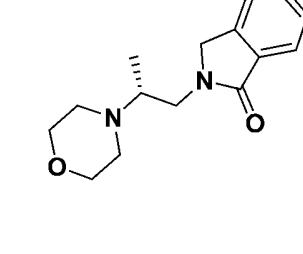
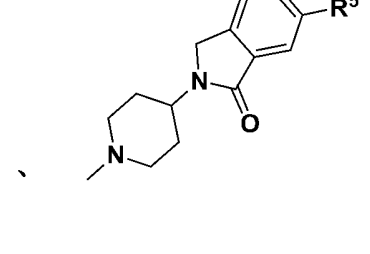

、

、

、

、

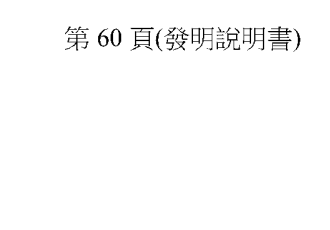




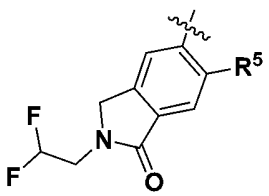
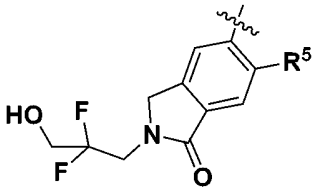
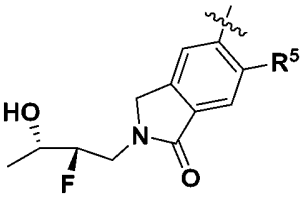
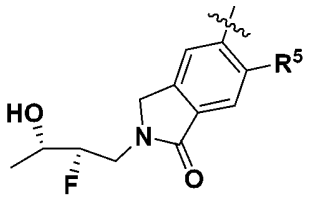
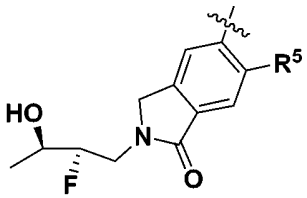
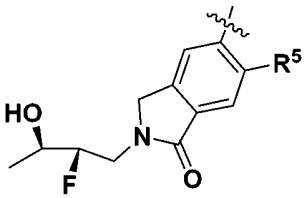
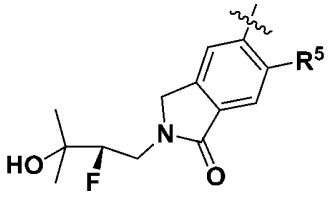
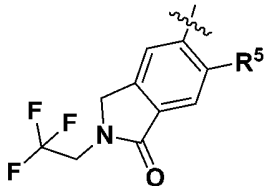




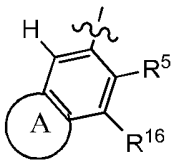

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

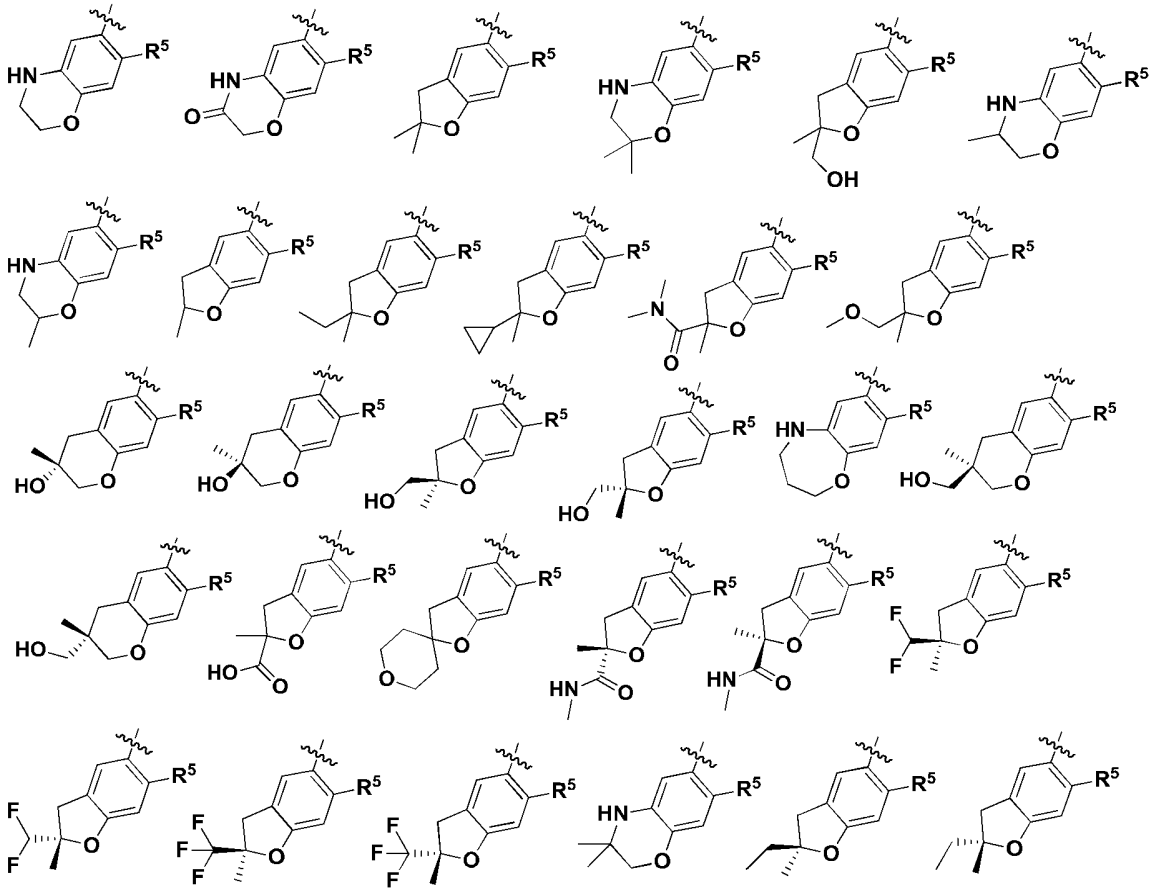
、

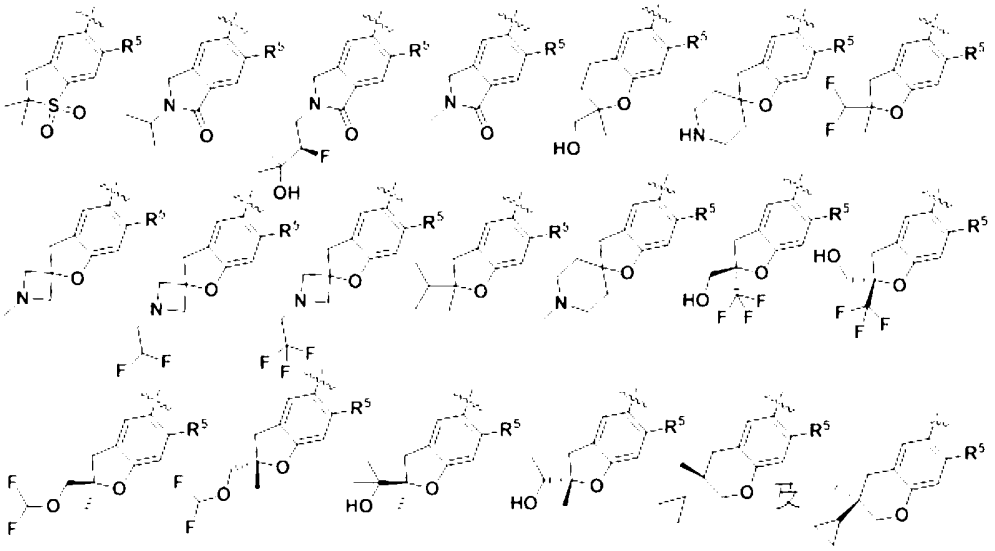

、

、

、

、

、

、

、

及其立體異構體。

在一些實施例中，式**0**、式**I**或式**II**之以下部分，



係選自

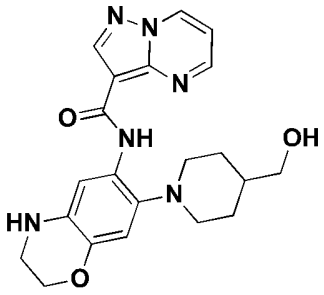
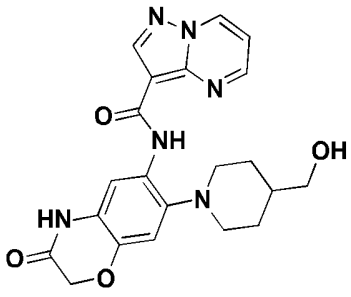


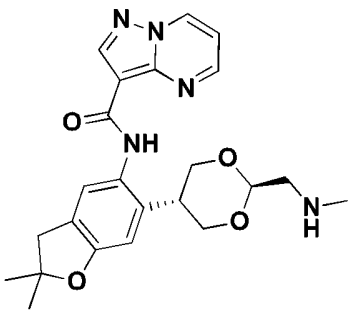
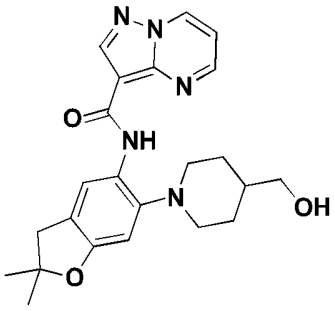
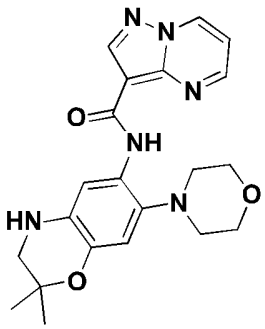
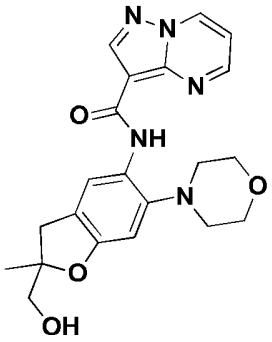
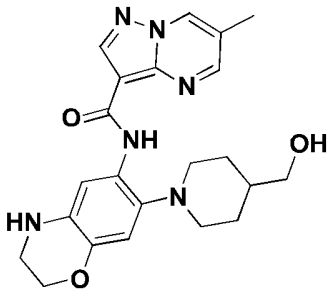


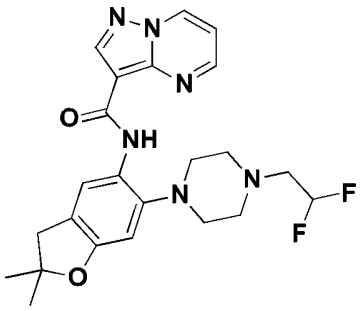
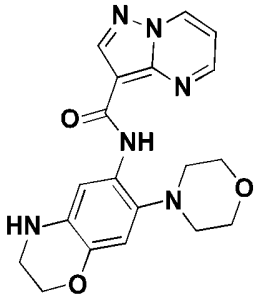
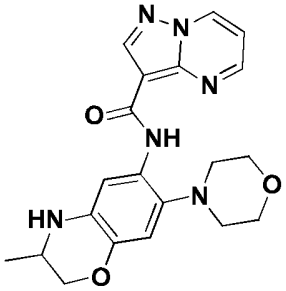
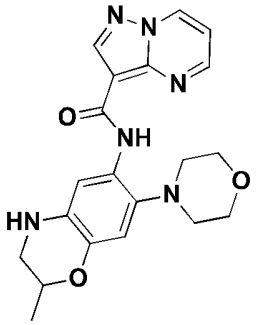
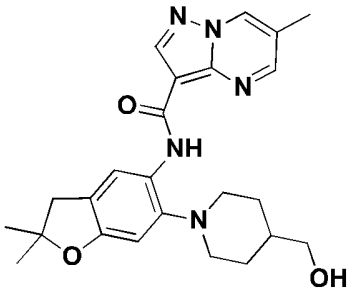
及其立體異構體。

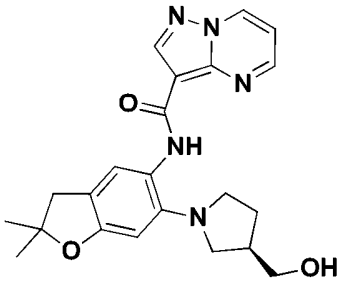
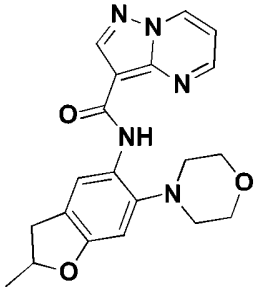
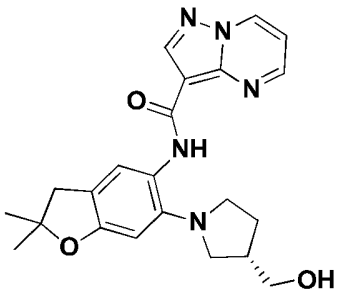
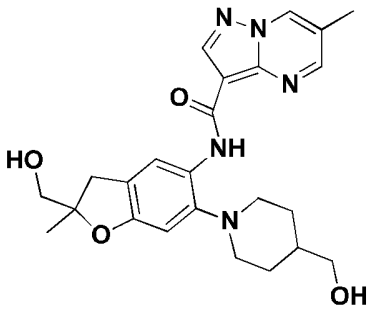
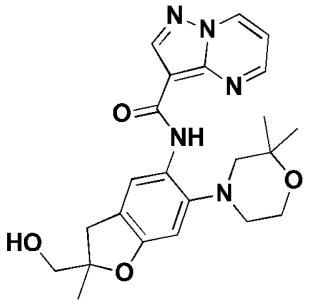
在一些實施例中，化合物係選自由以下所示之表1、2及3之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽組成之群。

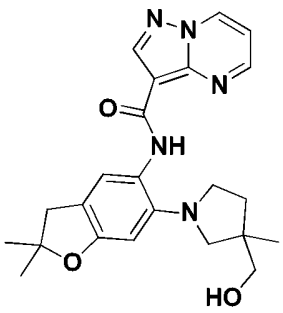
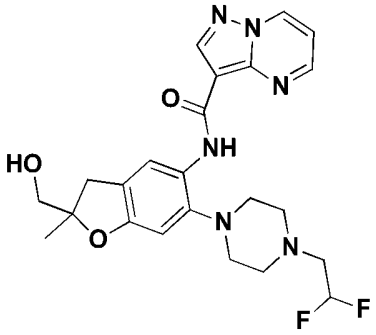
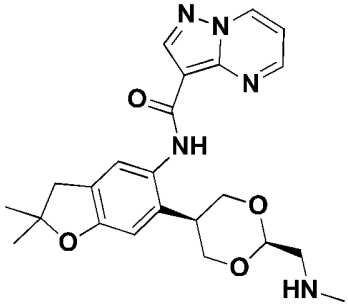
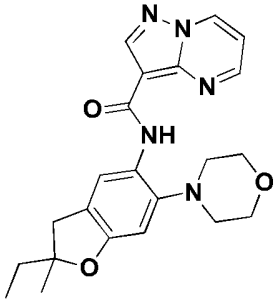
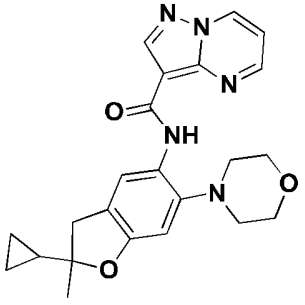
表1. 本發明之示例性化合物。亦涵蓋此類化合物之鹽。此類化合物之製備參見實例部分。

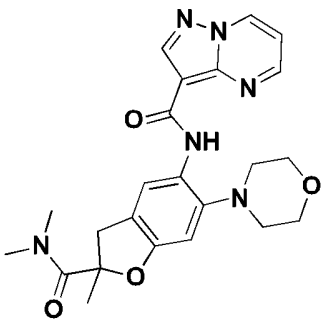
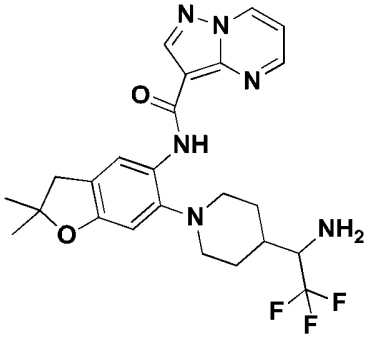
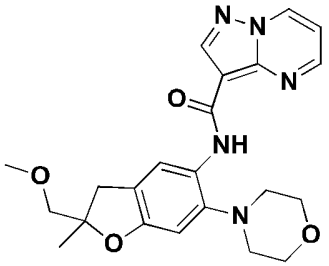
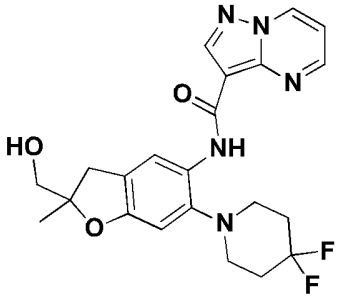
實例	結構	名稱
1		N-[7-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
2		N-[7-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

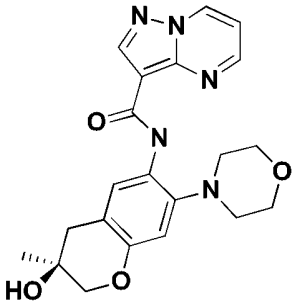
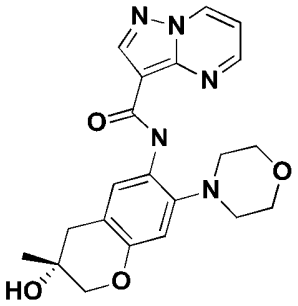
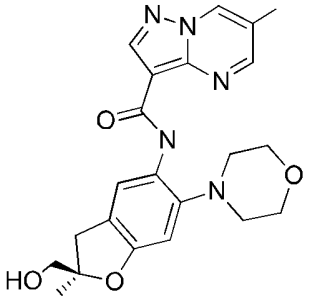
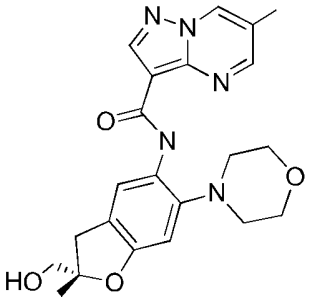
3		N-[2,2-二甲基-6-[2-(甲基胺基甲基)-1,3-二噁烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
4		N-[6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
5		N-(2,2-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
6		N-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
7		N-[7-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

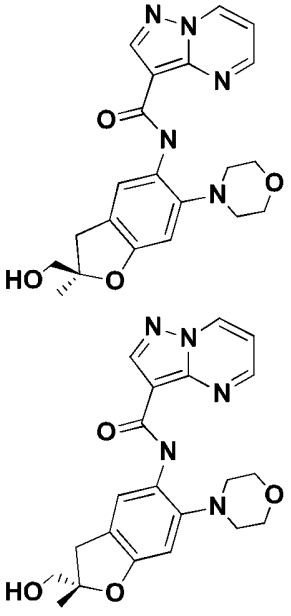
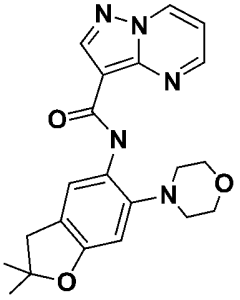
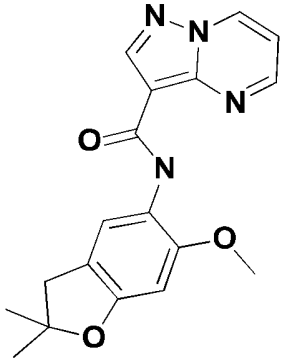
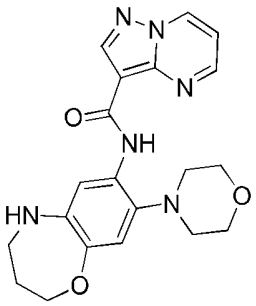
8		N-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
9		N-(7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
10		N-(3-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
11		N-(2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
12		N-[6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

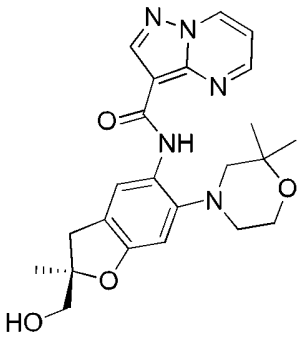
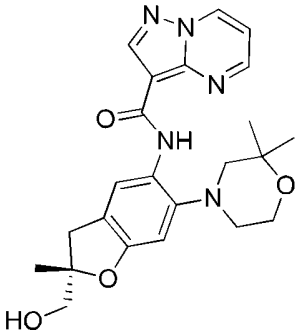
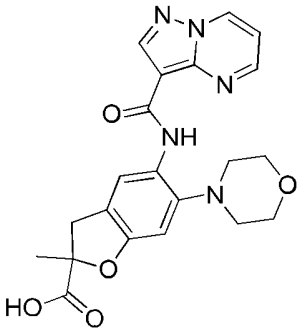
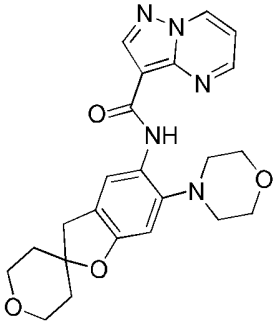
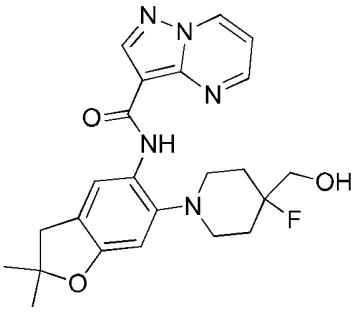
13		N-[6-[(3S)-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
14		N-(2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
15		N-[6-[(3R)-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
16		N-[2-(羥基甲基)-6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
17		N-[6-(2,2-二甲基嗎啉-4-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

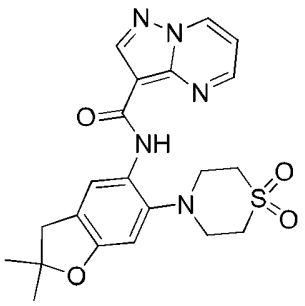
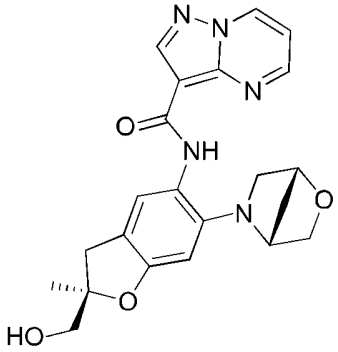
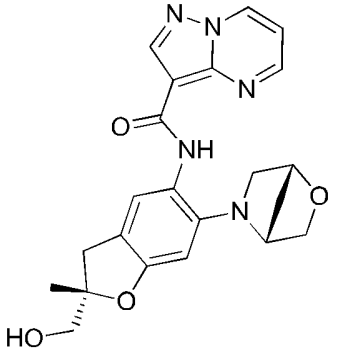
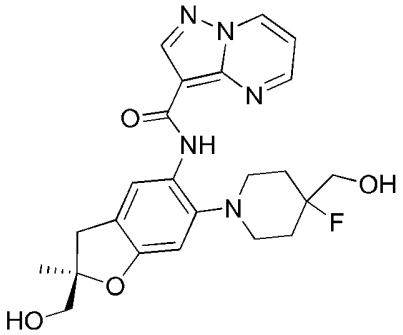
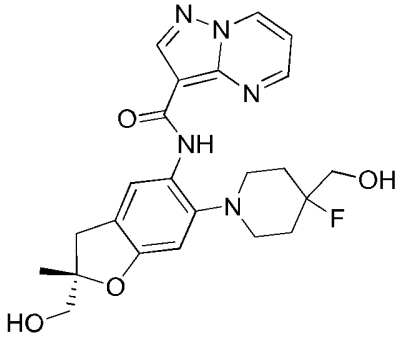
18		N-[6-[3-(羥基甲基)-3-甲基-吡咯啶-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
19		N-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
20		N-[2,2-二甲基-6-[2-(甲基胺基甲基)-1,3-二噁烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
21		N-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
22		N-(2-環丙基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

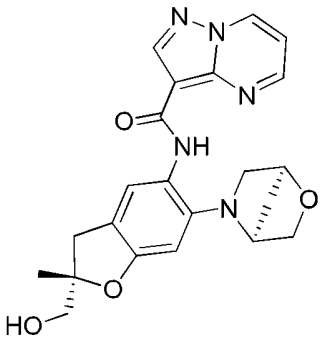
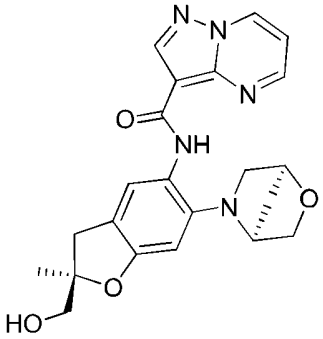
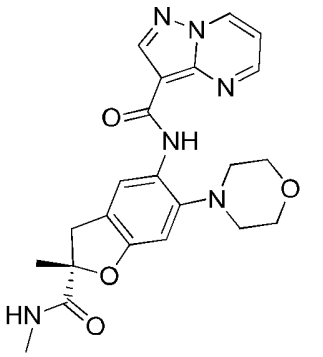
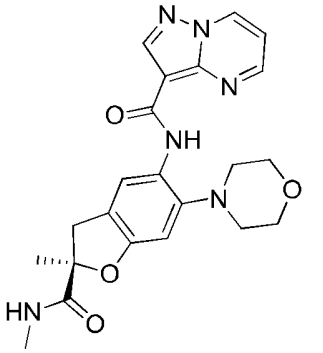
23		N-[2-(二甲基胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
24		N-[6-[4-(1-胺基-2,2,2-三氟-乙基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
25		N-[2-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
26		N-[6-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

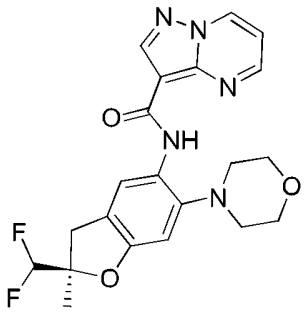
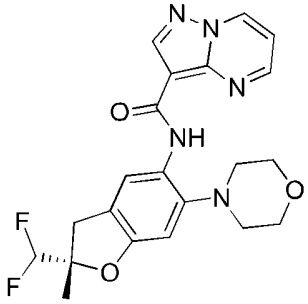
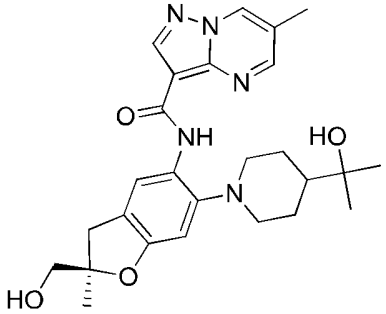
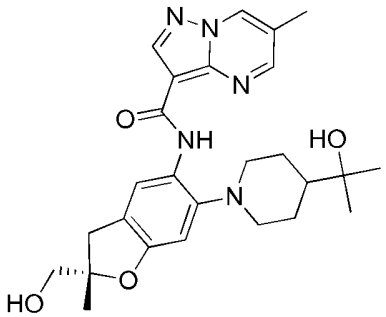
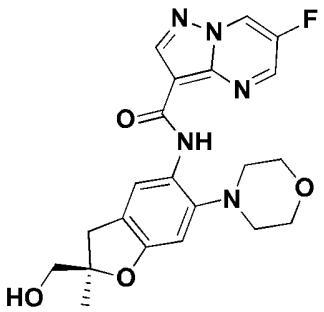
27 **及** **28**	 	N-(3-羥基-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-(3-羥基-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
29 **及** **30**	 	N-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

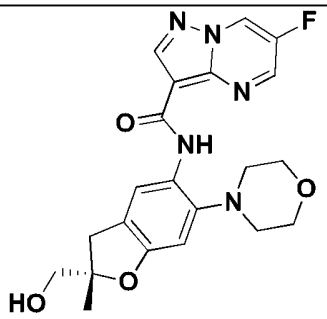
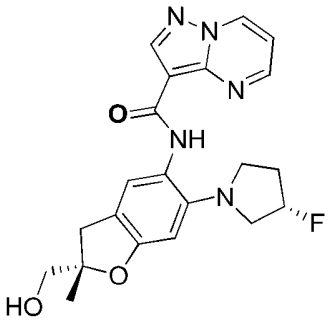
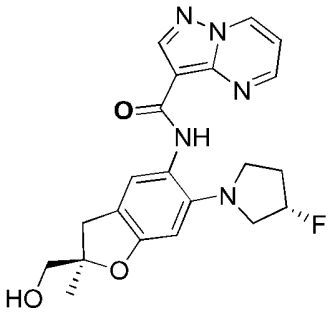
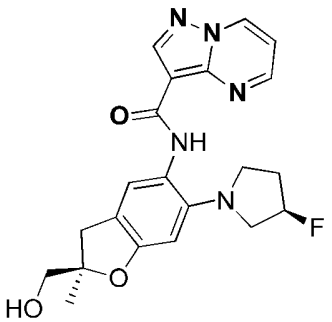
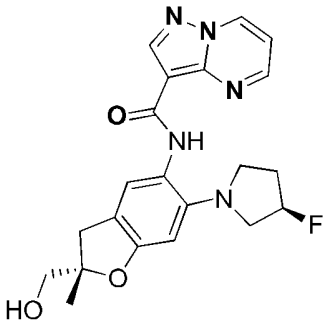
31 **及** **32**		N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
33		N-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
34		N-(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
35		N-(8-嗎啉基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呼-7-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

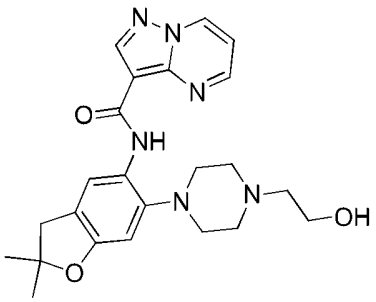
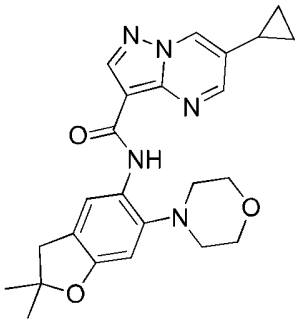
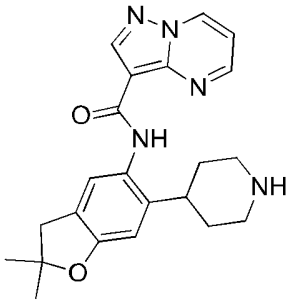
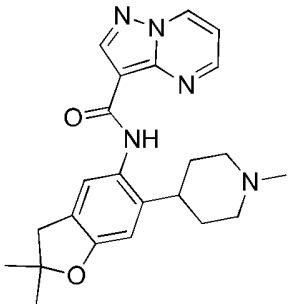
36 **及** **37**	 	N-[(2R)-6-(2,2-二甲基嗎啉-4-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-6-(2,2-二甲基嗎啉-4-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
38		2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-2-甲酸
39		N-(6-嗎啉基螺[3H-苯并呋喃-2,4'-四氫哌喃]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
40		N-[6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

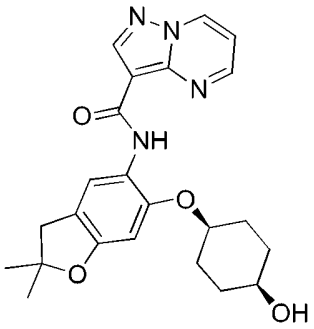
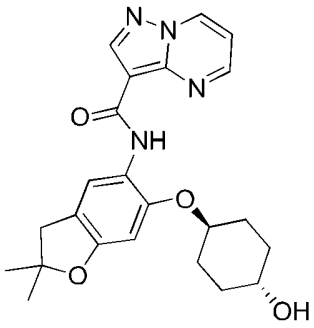
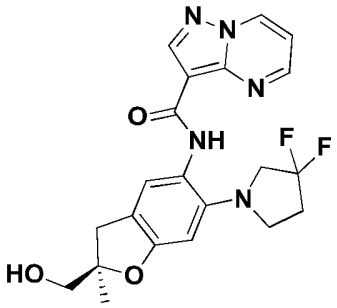
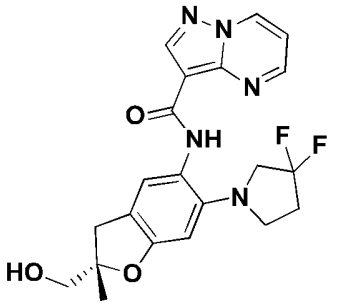
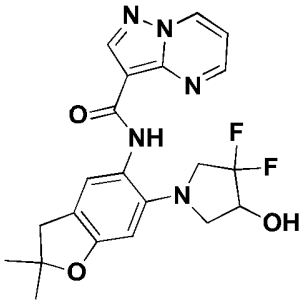
41		N-[6-(1,1-二側氧基-1,4-硫氮雜環己烷-4-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
42 **及** **43**	 	N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
44 **及** **45**	 	N-[(2R)-6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

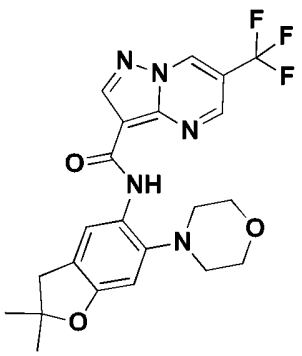
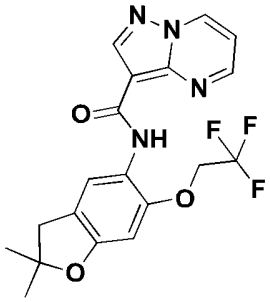
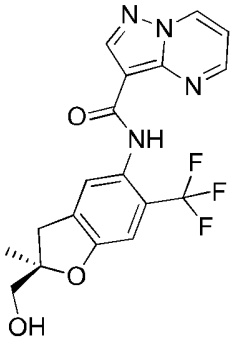
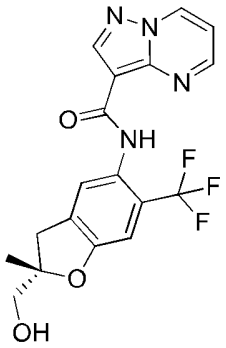
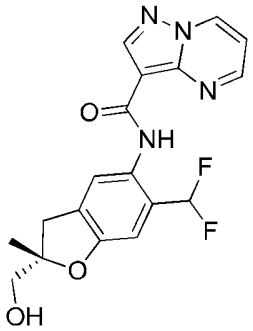
46 **及** **47**	 	N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
48 **及** **49**	 	N-[(2S)-2-甲基-2-(甲基胺甲醯基)-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2R)-2-甲基-2-(甲基胺甲醯基)-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

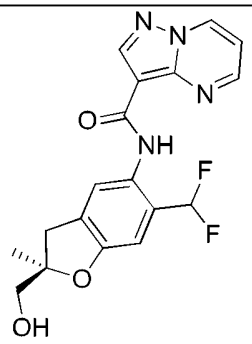
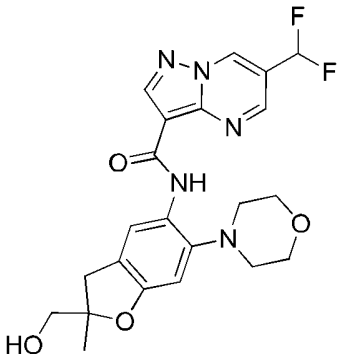
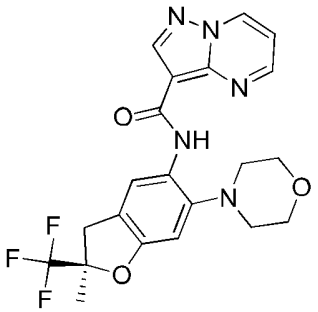
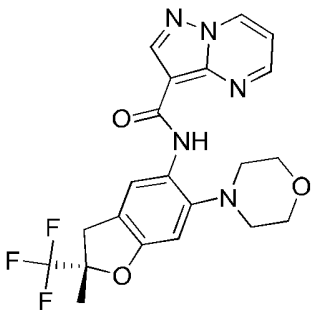
50 **及** **51**	 	N-[(2R)-2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
52 **及** **53**	 	N-[(2R)-2-(羥基甲基)-6-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(羥基甲基)-6-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
54 **及** **55**		6-氟-N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 6-氟-N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

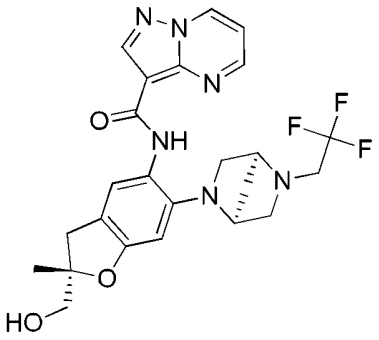
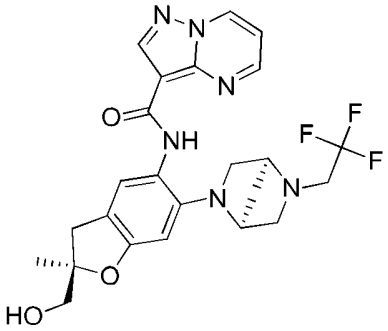
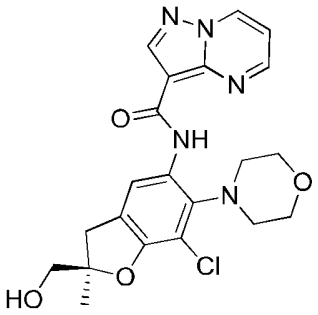
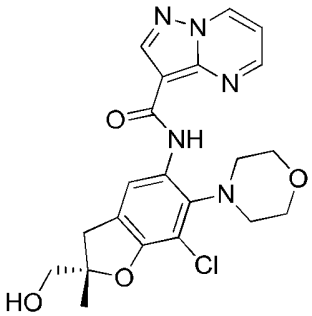
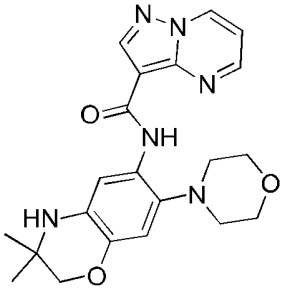
		
56 **及** **57**	 	N-[(2S)-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2R)-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
58 **及** **59**	 	N-[(2R)-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

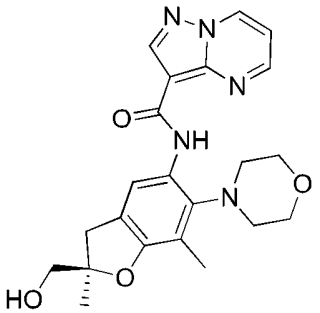
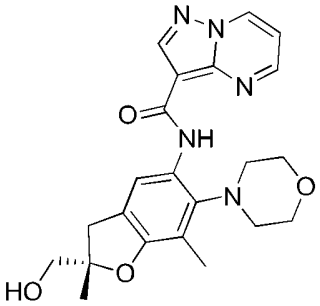
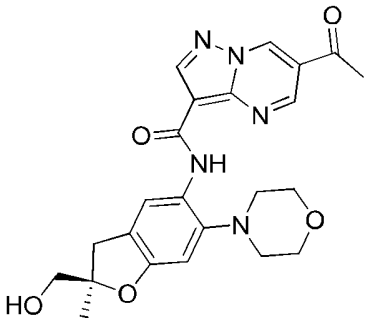
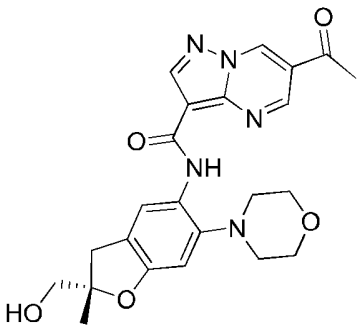
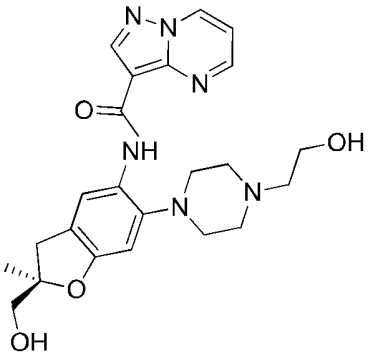
60		N-[6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
61		6-環丙基-N-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
62		N-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
63		N-[2,2-二甲基-6-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

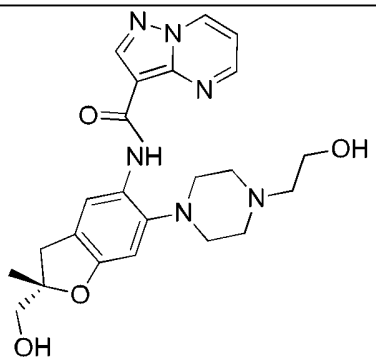
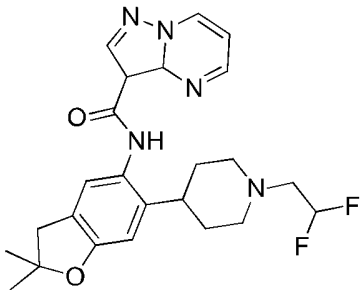
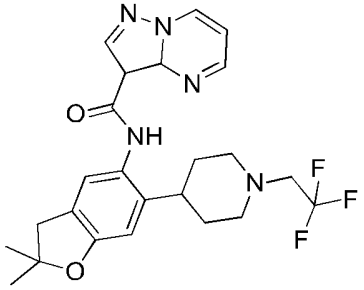
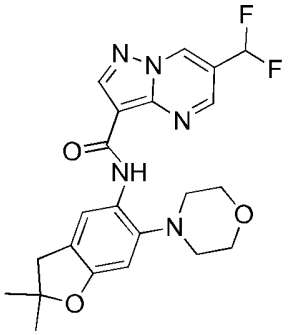
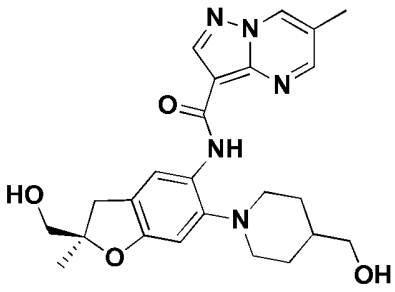
64 **及** **65**	 	N-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
66 **及** **67**	 	N-[(2R)-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
68		N-[6-(3,3-二氟-4-羥基-吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

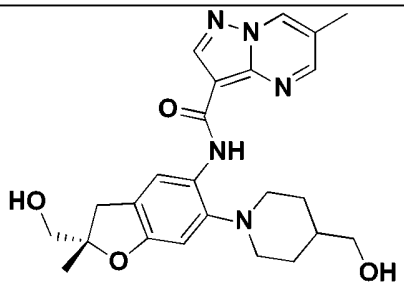
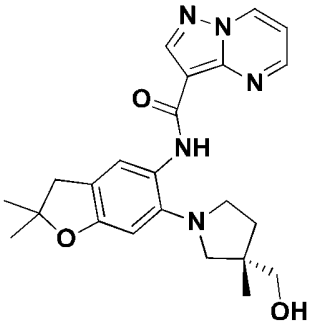
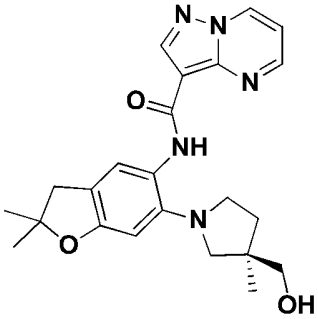
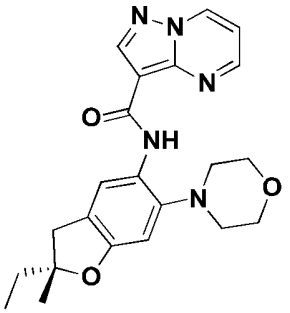
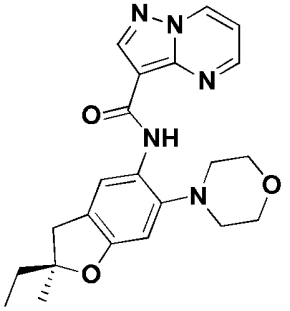
69		N-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
70		N-[2,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
71 **及** **72**	 	N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
73 **及** **74**		N-[(2R)-6-(二氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-6-(二氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

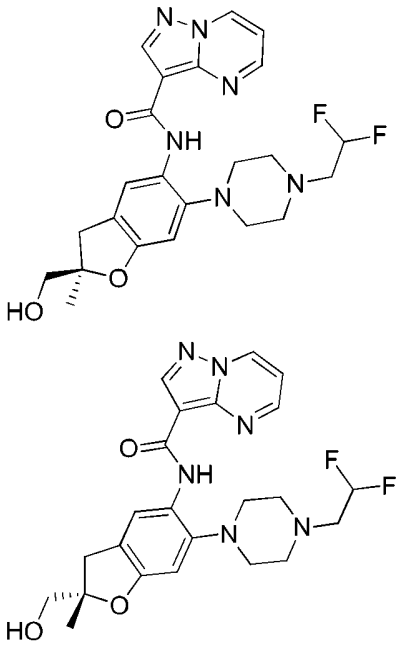
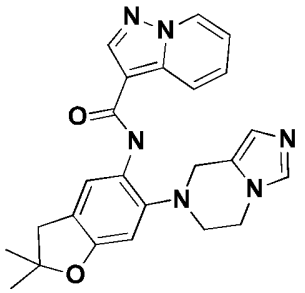
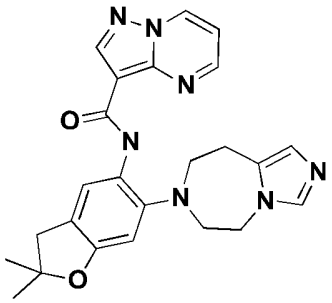
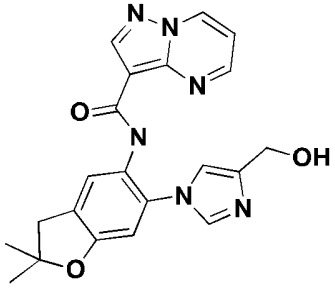
		
75		6-(二氟甲基)-N-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
76 **及** **77**	 	N-[(2R)-2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

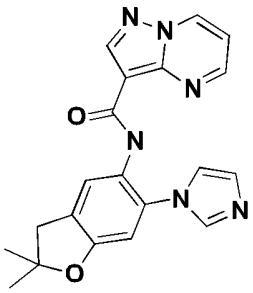
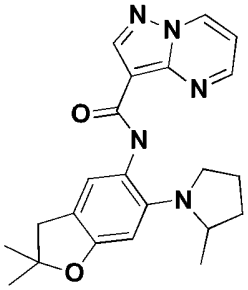
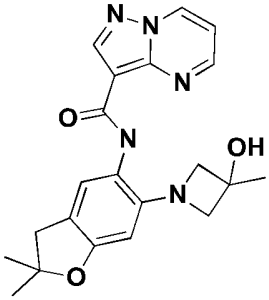
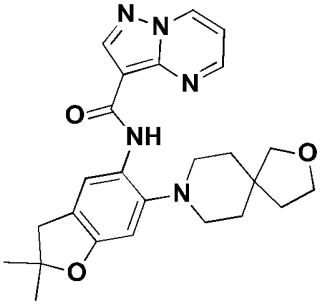
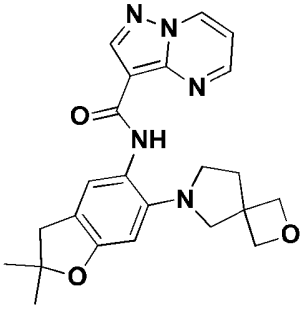
78 **及** **79**	 	N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-[(1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
80 **及** **81**	 	N-[(2R)-7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
82		N-(3,3-二甲基-7-嗎啉基-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

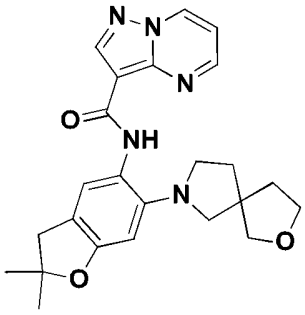
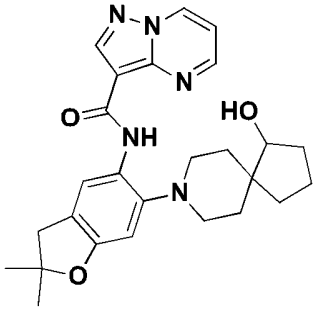
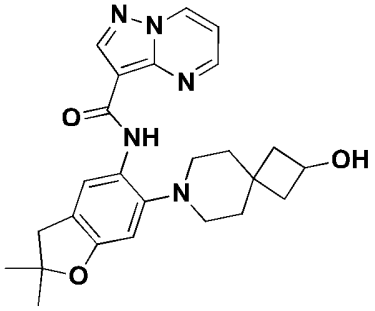
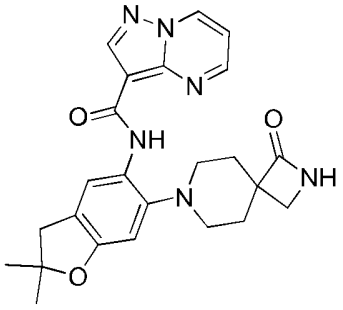
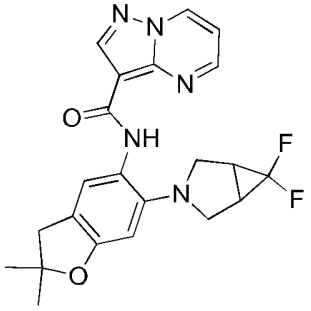
83 **及** **84**	 	N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
85 **及** **86**	 	6-乙醯基-N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 6-乙醯基-N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
87 **及** **88**		N-[(2R)-6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

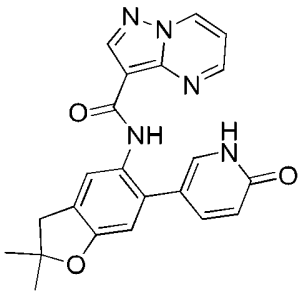
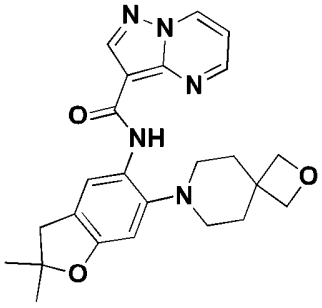
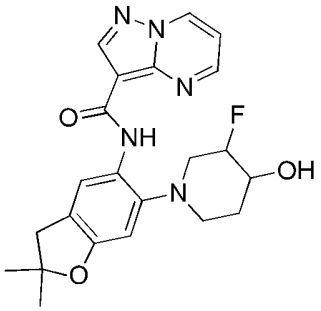
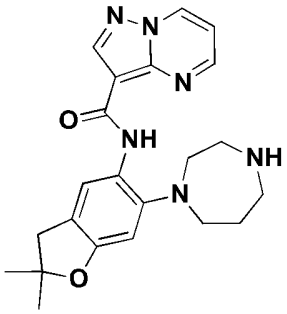
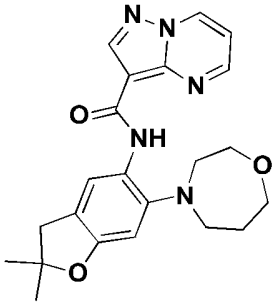
		
89		N-[6-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
90		N-[2,2-二甲基-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
91		6-(二氟甲基)-N-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
92 **及** **93**		N-[(2S)-2-(羥基甲基)-6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2R)-2-(羥基甲基)-6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

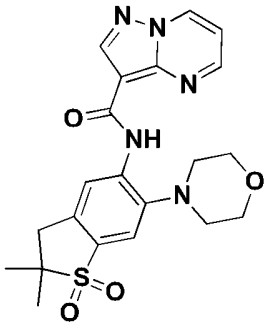
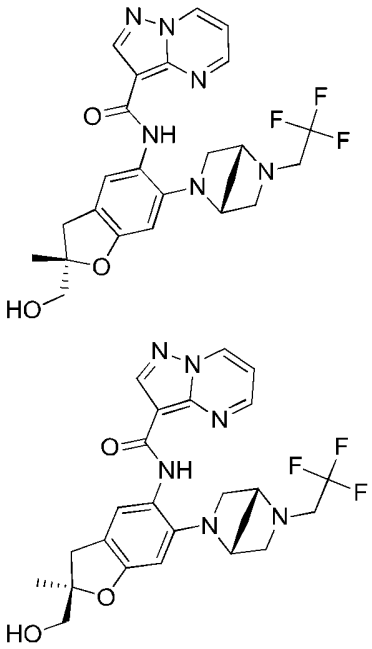
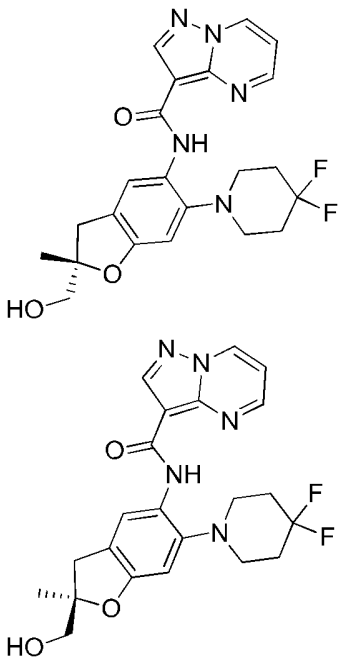
		
94 及 95	 	N-[6-[(3S)-3-(羥基甲基)-3-甲基-吡咯啶-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[6-[(3R)-3-(羥基甲基)-3-甲基-吡咯啶-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
96 及 97	 	N-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

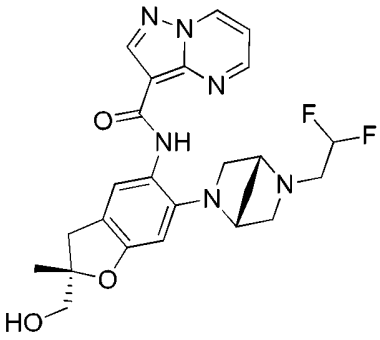
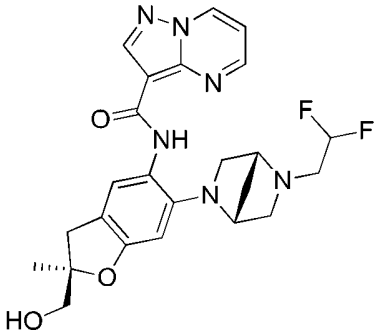
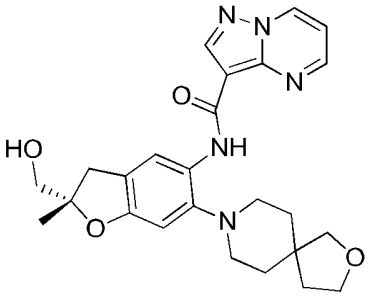
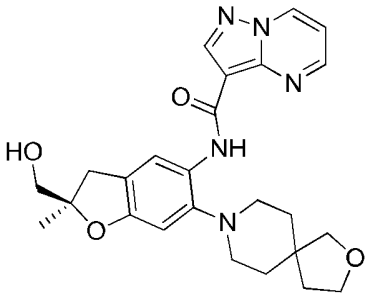
98 **及** **99**		N-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
100		N-[6-(6,8-二氫-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺
101		N-[2,2-二甲基-6-(5,6,8,9-四氫咪唑并[1,5-d][1,4]二氮呯-7-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
102		N-[6-[4-(羥基甲基)咪唑-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

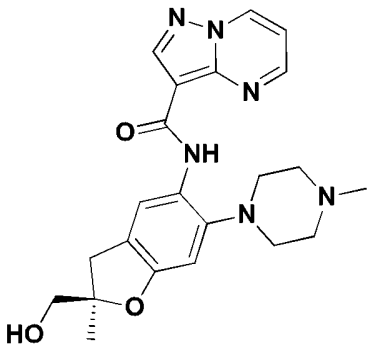
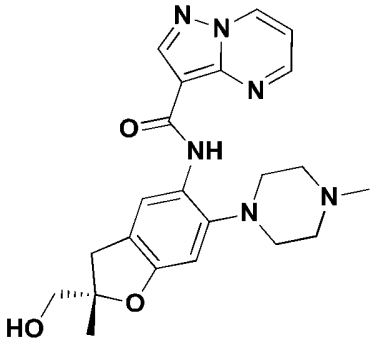
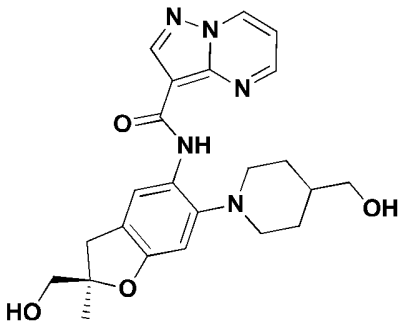
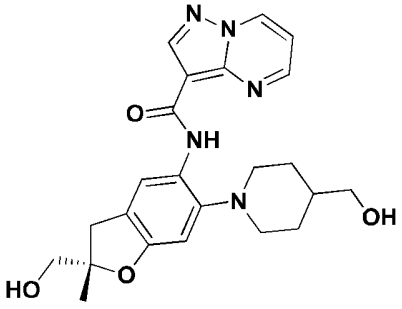
103		N-(6-咪唑-1-基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
104		N-[2,2-二甲基-6-(2-甲基吡咯啶-1-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
105		N-[6-(3-羥基-3-甲基-氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
106		N-[2,2-二甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
107		N-[2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.4]辛烷-7-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

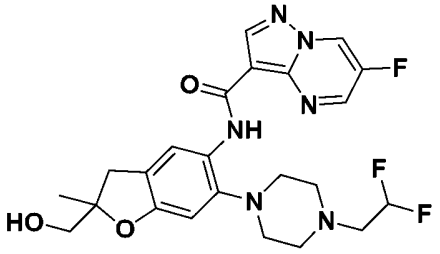
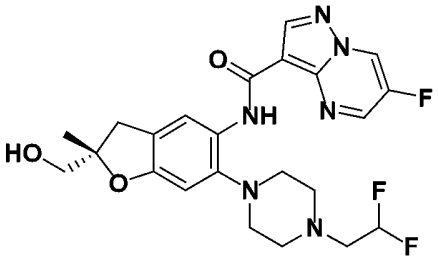
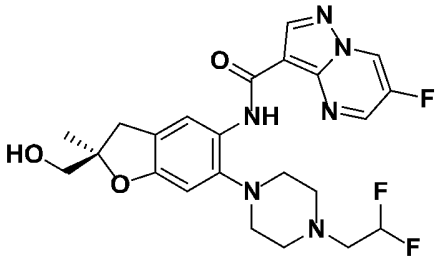
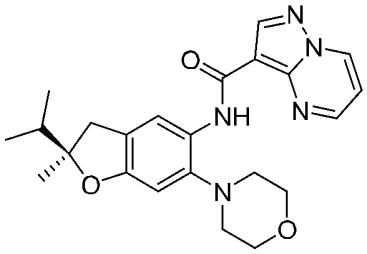
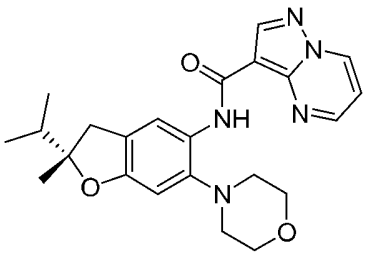
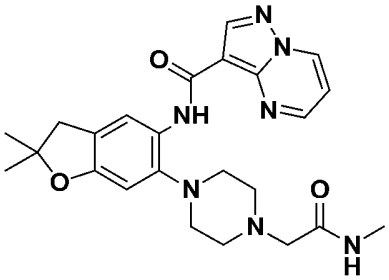
108		N-[2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
109		N-[6-(4-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
110		N-[6-(2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
111		N-[2,2-二甲基-6-(3-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
112		N-[6-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

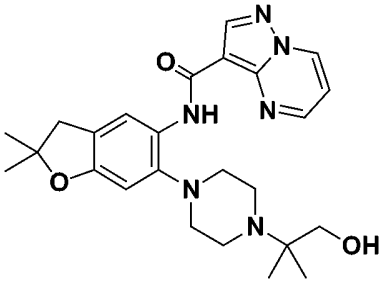
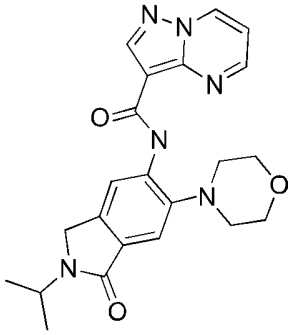
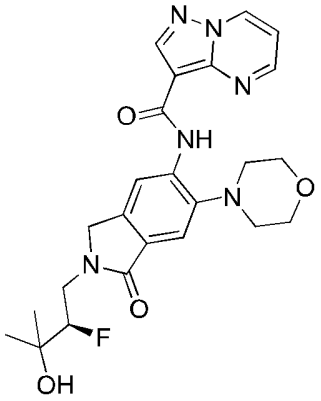
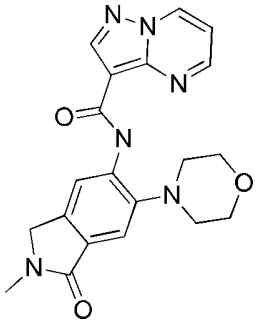
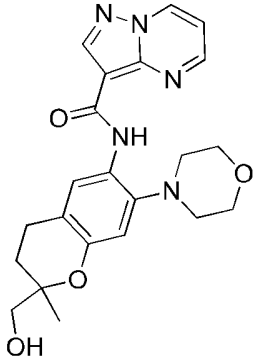
113		N-[2,2-二甲基-6-(6-側氧基-1H-吡啶-3-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
114		N-[2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
115		N-[6-(3-氟-4-羥基-1-哌啶基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
116		N-[6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
117		N-[2,2-二甲基-6-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

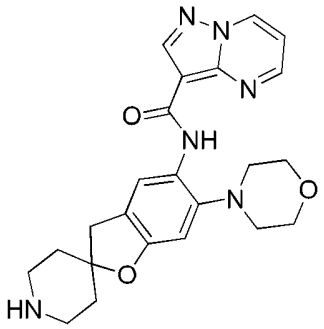
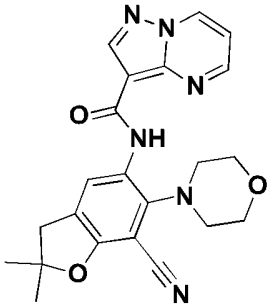
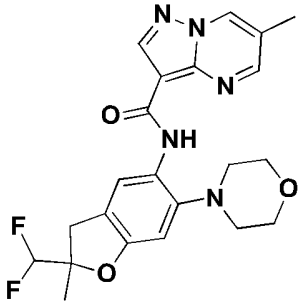
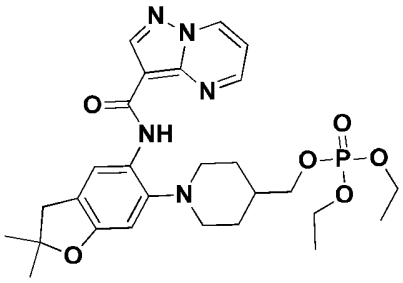
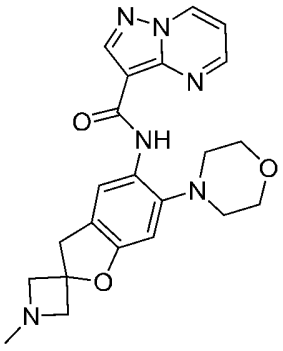
118		N-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-苯并噻吩-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
119 **及** **120**		N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-[(1R,4R)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[3-[3-(2-羥基乙基)-2-側氧基-咪唑啶-1-基]-1-甲基-吡唑-4-基]-2-[2-(2,2,2-三氟乙基胺基)-4-吡啶基]噁唑-4-甲醯胺
121 **及** **122**		N-[(2R)-6-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-6-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

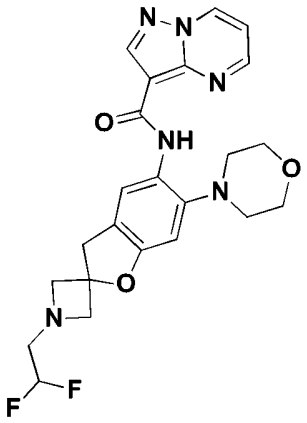
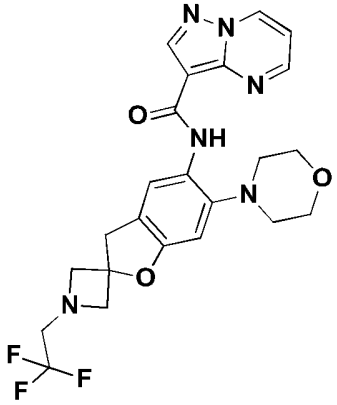
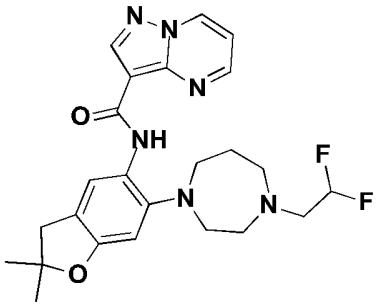
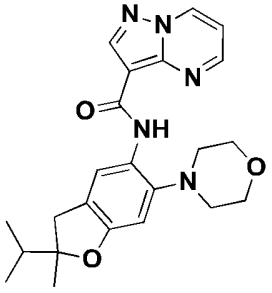
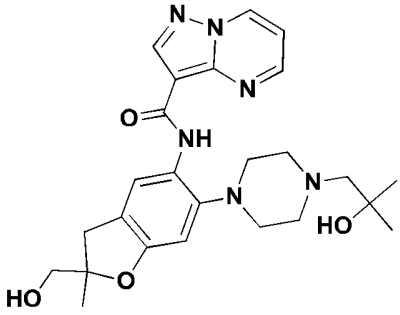
123 **及** **124**	 	N-[(2R)-6-[(1R,4R)-5-(2,2-二氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-6-[(1R,4R)-5-(2,2-二氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
125 **及** **126**	 	N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

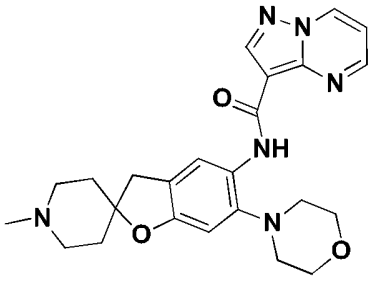
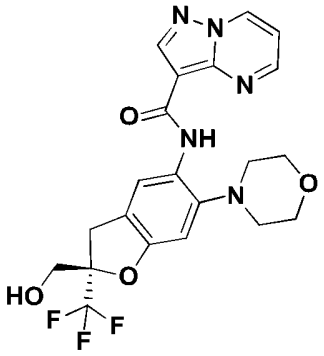
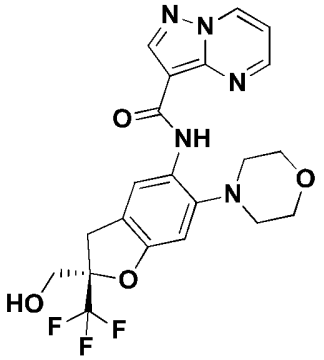
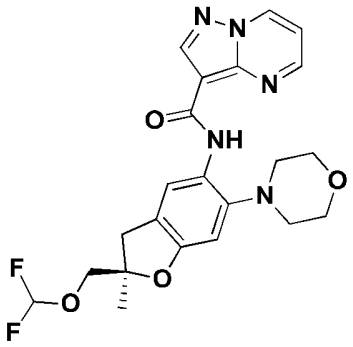
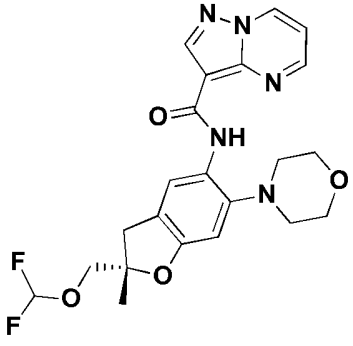
127 **及** **128**	 	N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
129 **及** **130**	 	N-[(2S)-2-(羥基甲基)-6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2R)-2-(羥基甲基)-6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

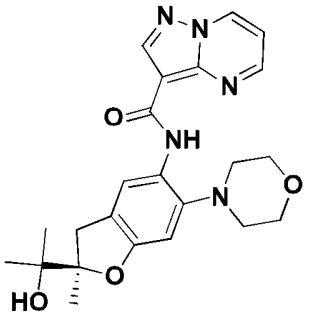
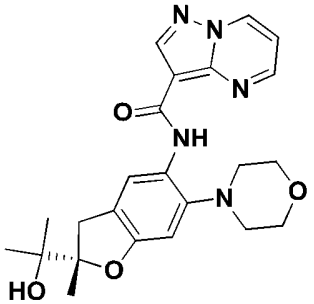
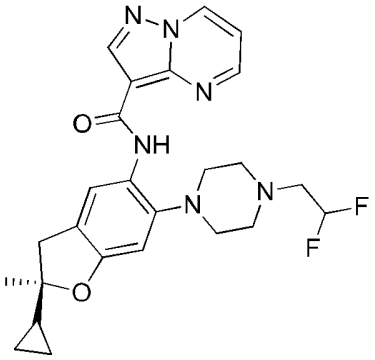
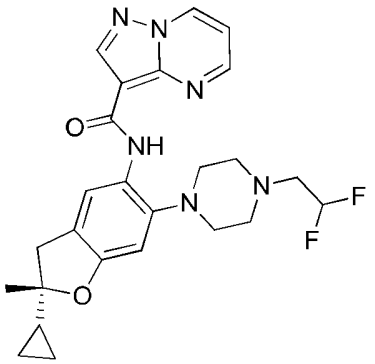
131		N-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
132及133	 	(*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
134及135	 	(*R*)-*N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
136		*N*-(6-甲基-2-嗎啉基-7-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

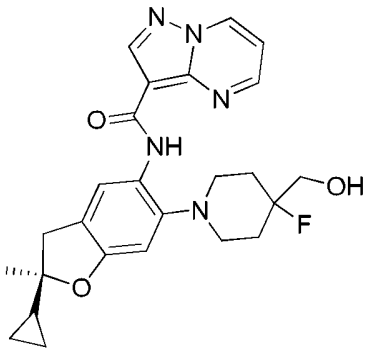
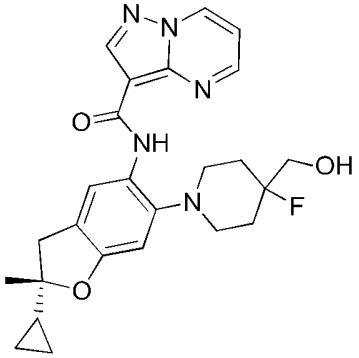
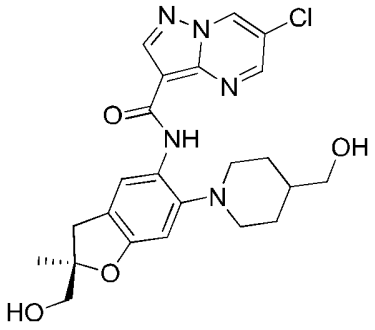
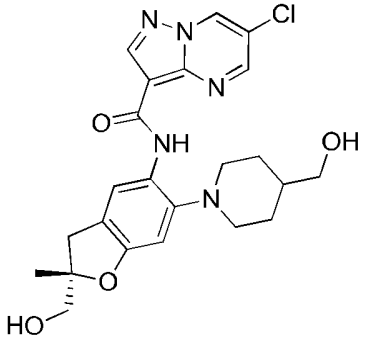
137		*N*-[6-[4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
138		N-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
139		N-[2-[(2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
140		N-(2-甲基-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
141		N-[2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

142		N-(6-嗎啉基螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
143		N-(7-氰基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
144		N-[2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
145		磷酸[1-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲酯二乙酯
146		N-(1-甲基-6'-嗎啉基-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-苯并呋喃]-5'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

147		N-[1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
148		N-[6-嗎啉基-1'-(2,2,2-三氟乙基)螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
149		N-[6-[4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
150		N-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
151		N-[2-(羥基甲基)-6-[4-(2-羥基-2-甲基-丙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

152		N-(1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
153 **及** **154**	 	N-[(2R)-2-(羥基甲基)-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(羥基甲基)-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
155 **及** **156**	 	N-[(2S)-2-(二氟甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2R)-2-(二氟甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

157 **及** **158**	 	N-[(2R)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
159 **及** **160**	 	N-[(2R)-2-環丙基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-環丙基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

161 **及** **162**	 	N-[(2R)-2-環丙基-6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-[(2S)-2-環丙基-6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
163 **及** **164**	 	6-氯-N-[(2S)-2-(羥基甲基)-6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 6-氯-N-[(2R)-2-(羥基甲基)-6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

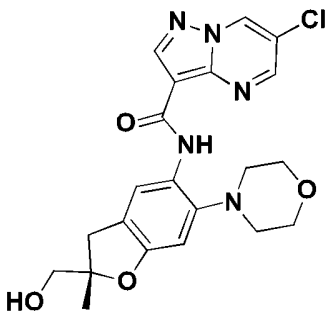
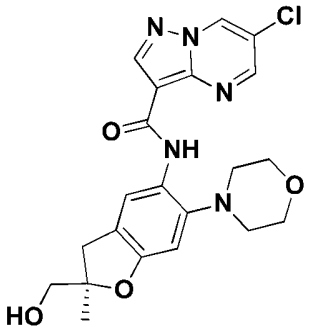
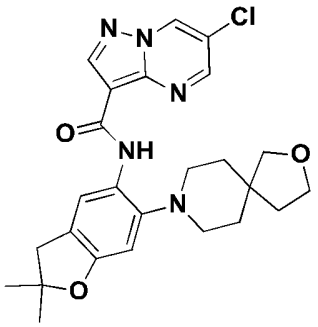
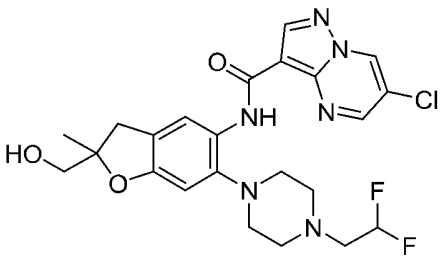
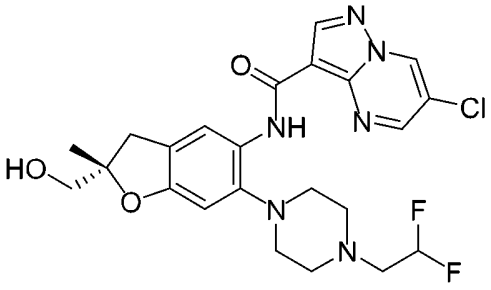
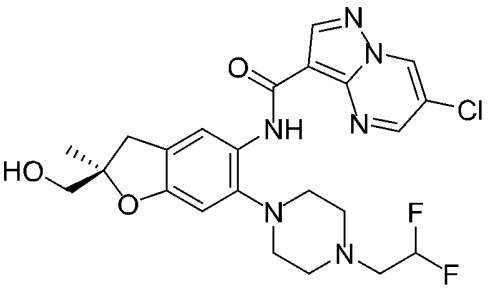
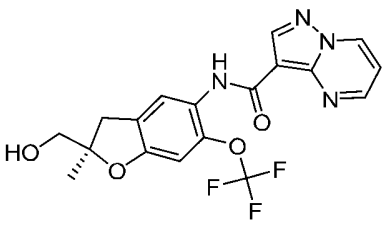
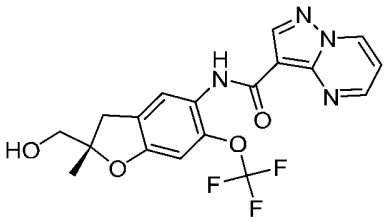
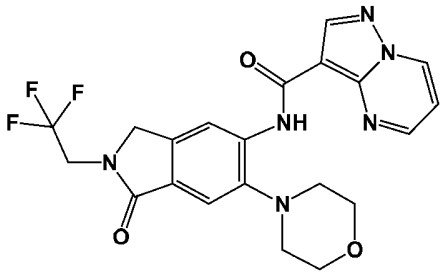
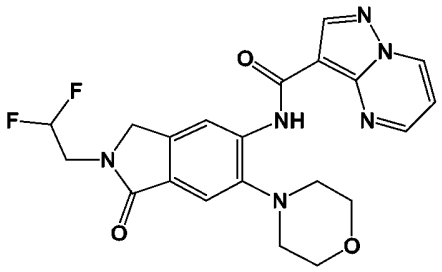
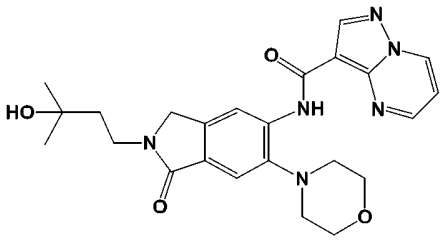
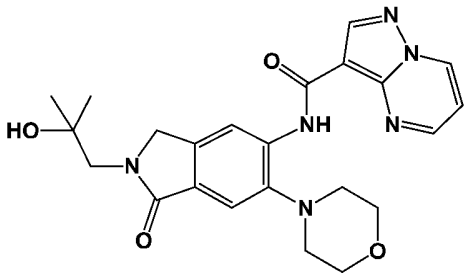
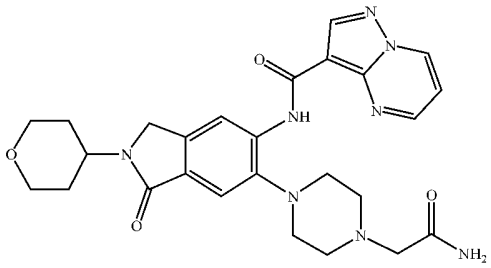
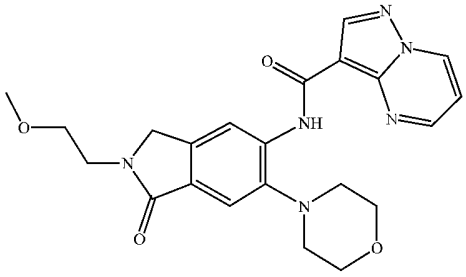
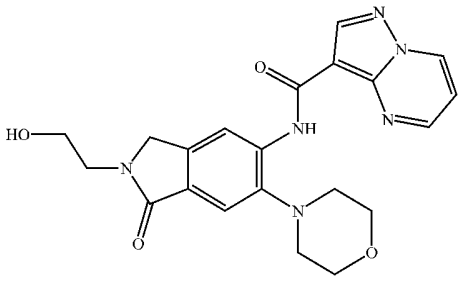
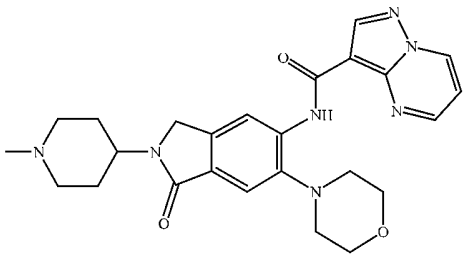
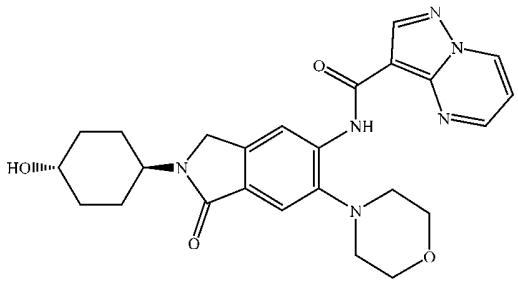
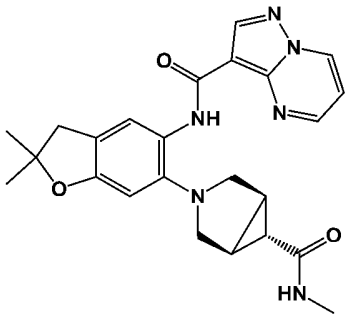
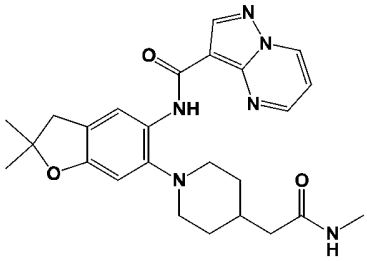
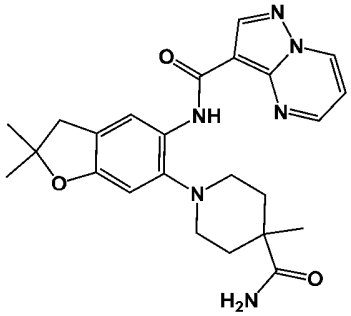
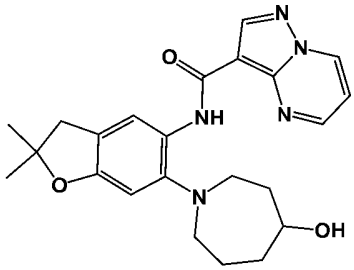
165 **及** **166**	 	6-氯-N-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 6-氯-N-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
167		6-氯-N-[2,2-二甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

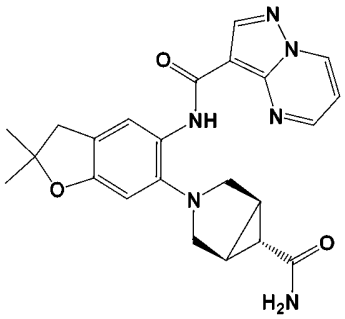
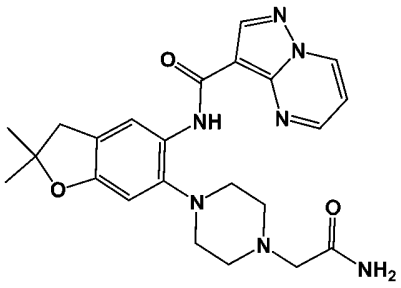
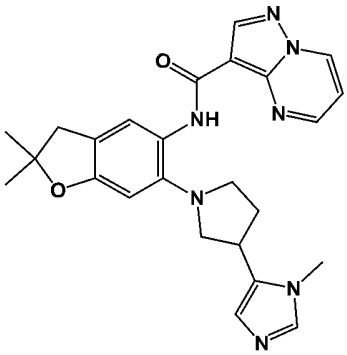
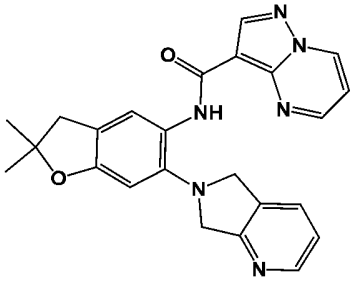
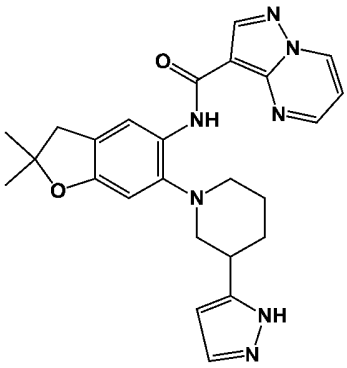
表2. 本發明之其他示例性化合物。亦涵蓋此類化合物之鹽。此類化合物之製備參見實例部分。

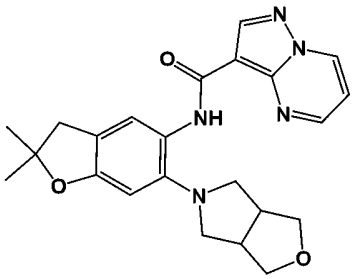
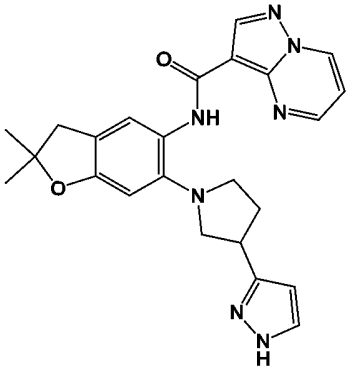
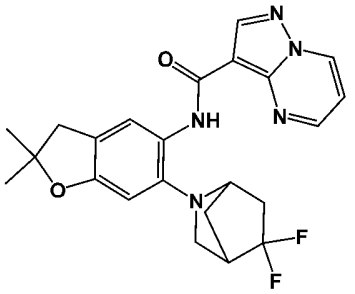
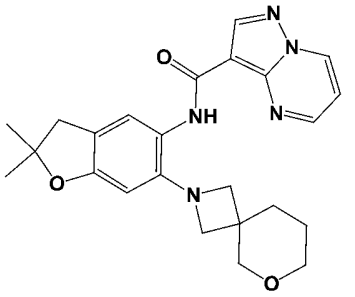
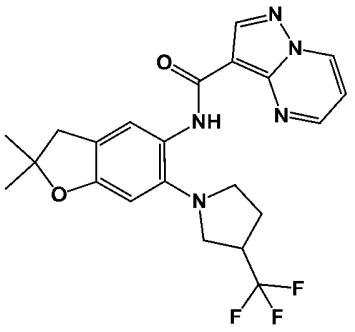
168		*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

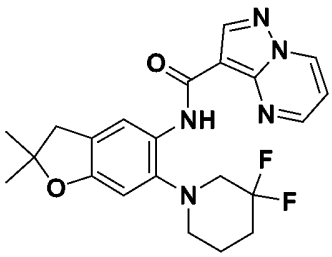
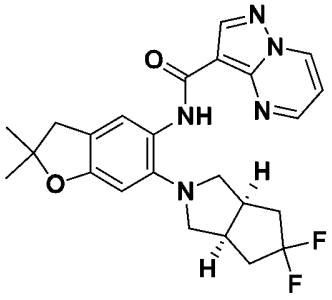
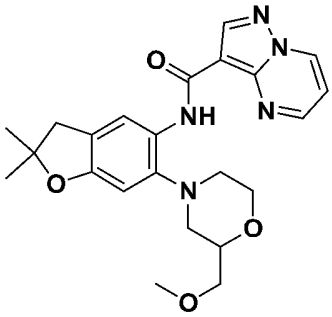
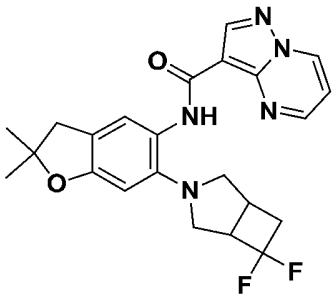
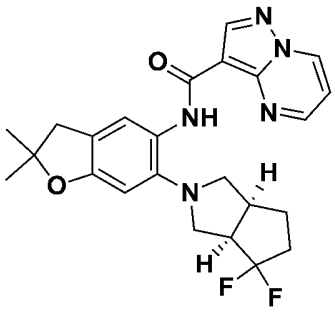
169 **及** **170**	 	(*S*)-6-氯-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-6-氯-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)
171 **及** **172**	 	*(R)*-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
173		*N*-[6-嗎啉基-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

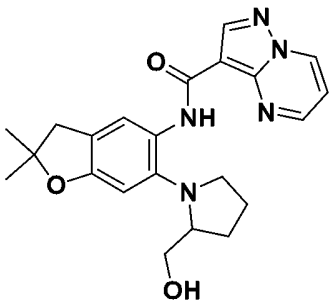
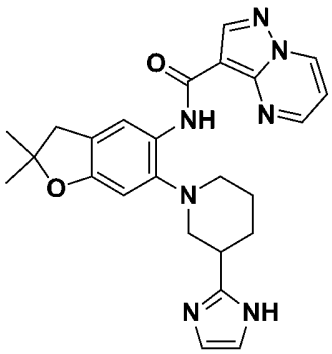
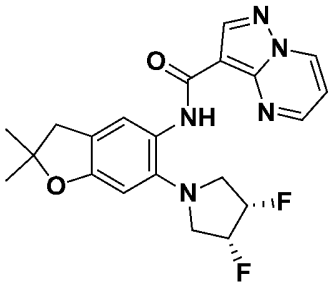
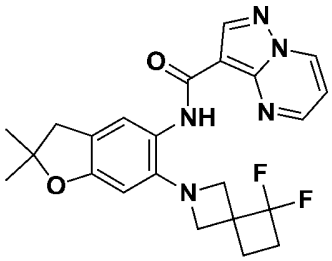
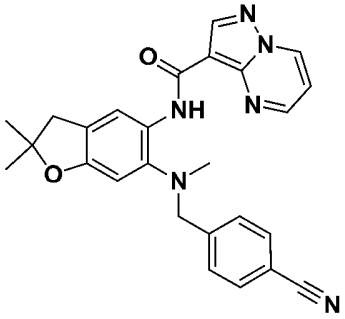
174		*N*-[2-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
175		*N*-[2-(3-羥基-3-甲基-丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
176		*N*-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
177		*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-1-側氧基-2-四氫哌喃-4-基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
178		*N*-[2-(2-甲氧基乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
179		*N*-[2-(2-羥基乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

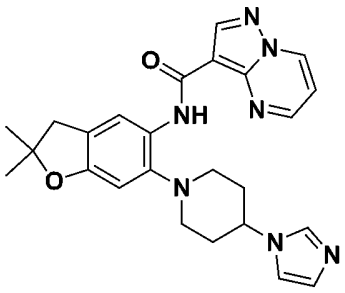
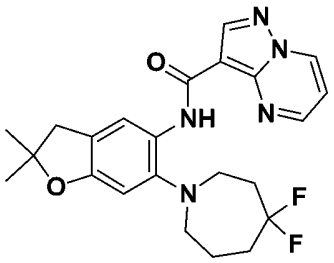
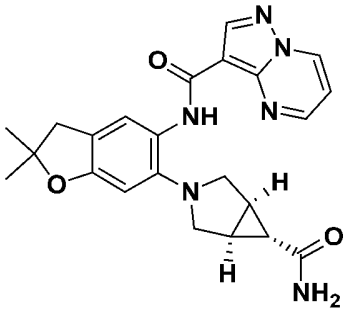
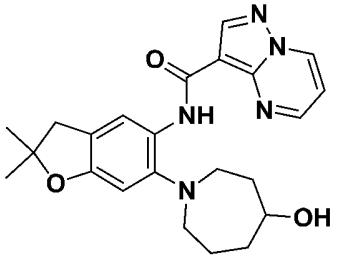
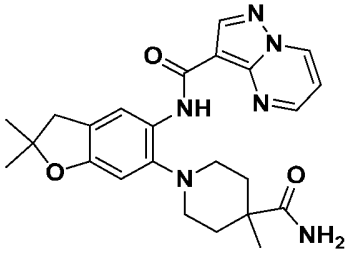
180		*N*-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
181		*N*-[2-(4-羥基環己基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
182		*N*-[2,2-二甲基-6-[(1S,5R)-6-(甲基胺甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
183		*N*-[2,2-二甲基-6-[4-[2-(甲基胺基)-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
184		*N*-[6-(4-胺甲醯基-4-甲基-1-哌啶基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
185		*N*-[6-(4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

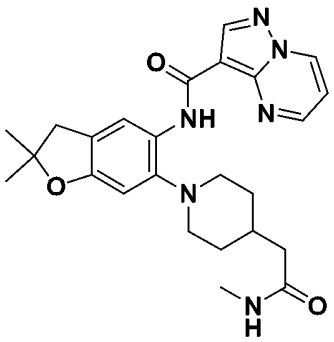
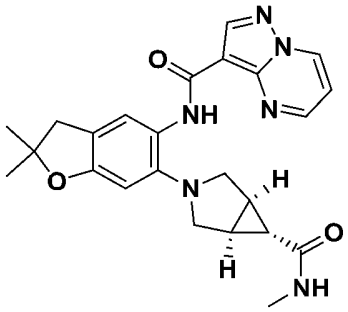
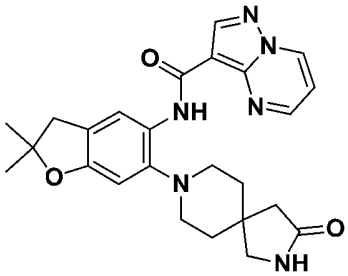
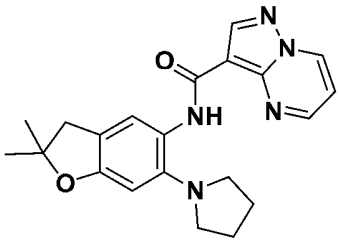
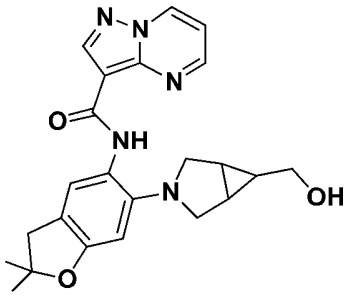
186		*N*-[6-[(1*S*,5*R*)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
187		*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
188		*N*-[2,2-二甲基-6-[3-(3-甲基咪唑-4-基)吡咯啶-1-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
189		*N*-[6-(5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
190		*N*-[2,2-二甲基-6-[3-(1H-吡唑-5-基)-1-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

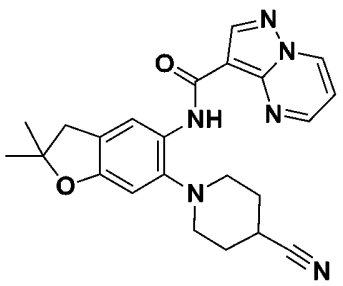
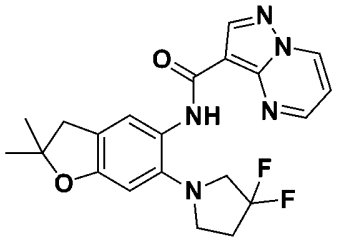
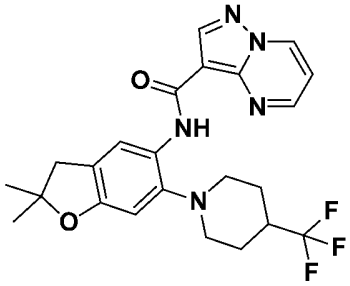
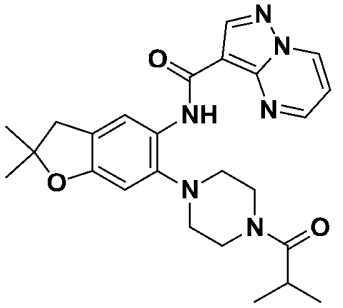
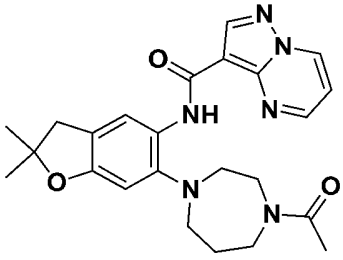
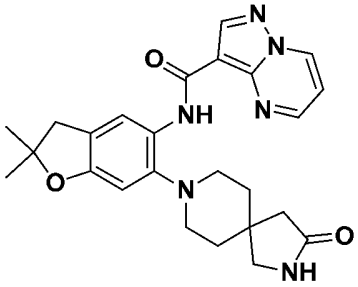
191		*N*-[6-(1,3,3a,4,6,6a-六氫呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
192		*N*-[2,2-二甲基-6-[3-(1H-吡唑-3-基)吡咯啶-1-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
193		*N*-[6-(5,5-二氟-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
194		*N*-[2,2-二甲基-6-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
195		*N*-[2,2-二甲基-6-[3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

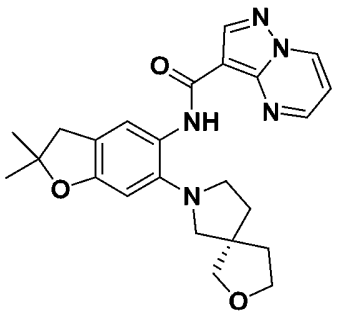
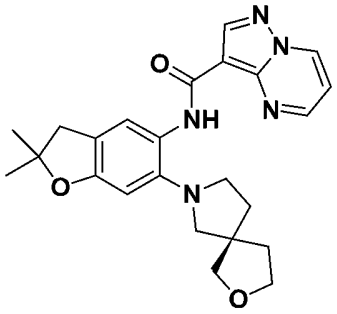
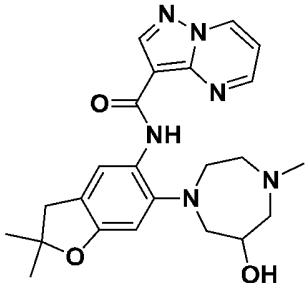
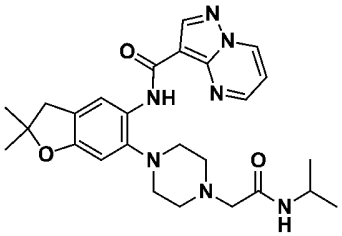
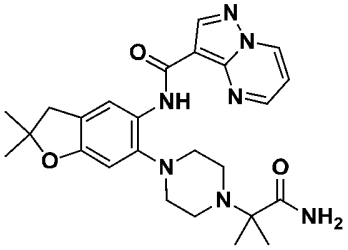
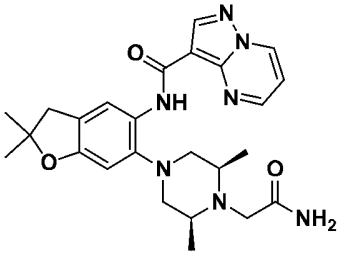
196		*N*-(6-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
197		*N*-(6-((3a*R*,6a*S*)-5,5-二氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
198		*N*-(6-(2-(甲氧基甲基)嗎啉基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
199		*N*-(6-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
200		*N*-(6-((3a*R*,6a*S*)-4,4-二氟六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

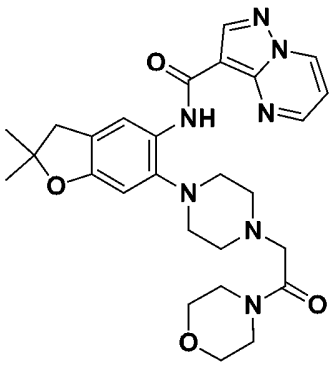
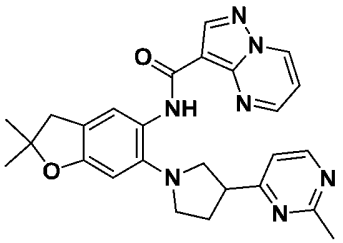
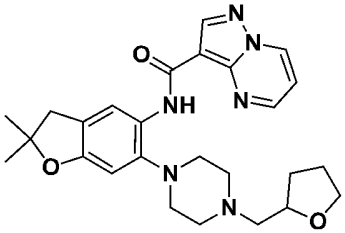
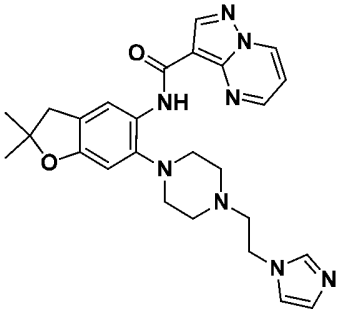
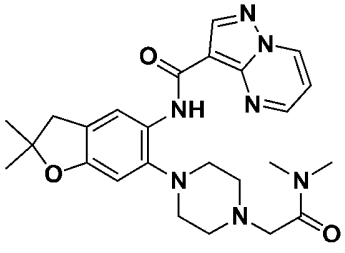
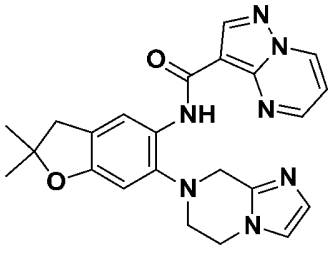
201		*N*-(6-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
202		*N*-(6-(3-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
203		*N*-(6-((3*R*,4*S*)-3,4-二氟吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
204		*N*-(6-(5,5-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
205		*N*-(6-((4-氰基苯甲基)(甲基)胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

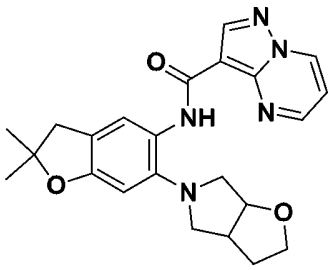
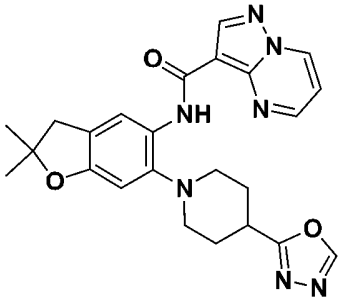
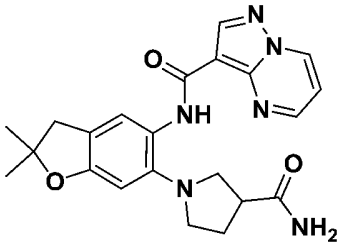
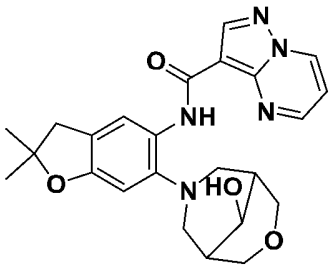
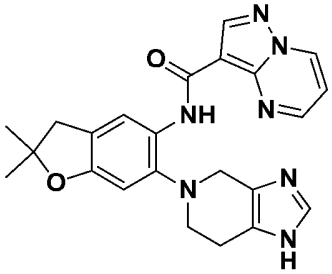
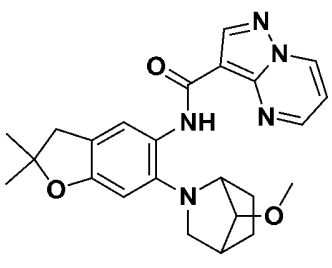
206		*N*-(6-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
207		*N*-(6-(4,4-二氟氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
208		*N*-(6-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
209		N-(6-(4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
210		N-(6-(4-胺甲醯基-4-甲基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

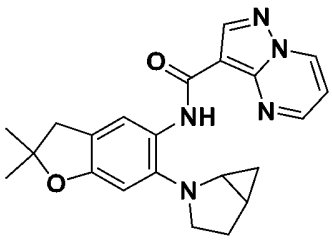
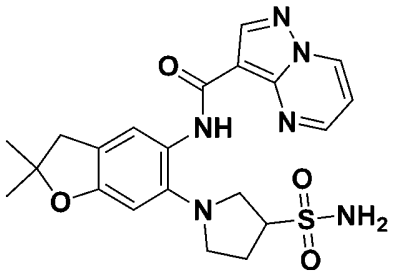
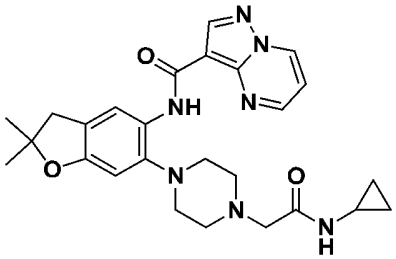
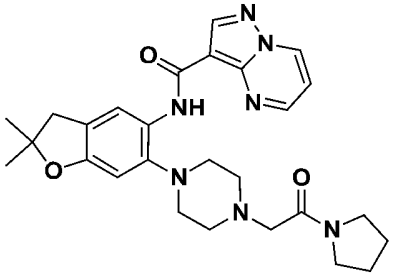
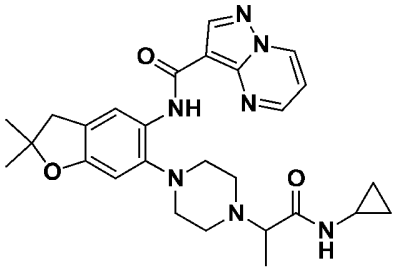
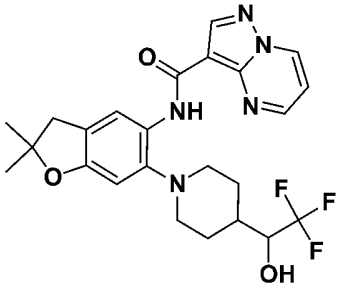
211		N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
212		*N*-(2,2-二甲基-6-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-(甲基胺甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
213		N-(2,2-二甲基-6-(3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
214		*N*-(2,2-二甲基-6-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
215		*N*-(6-(6-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

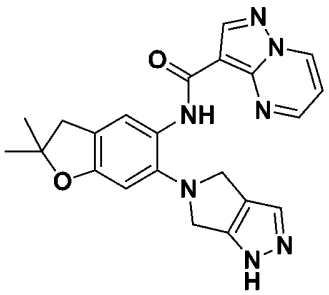
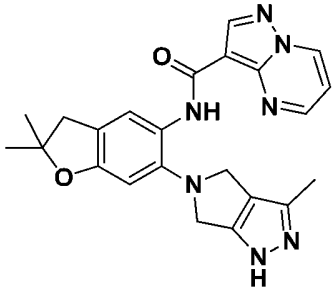
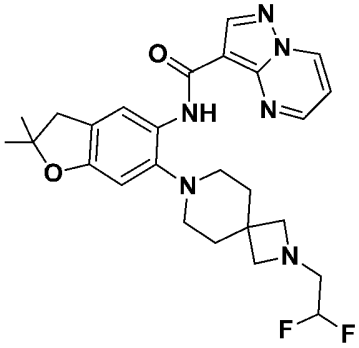
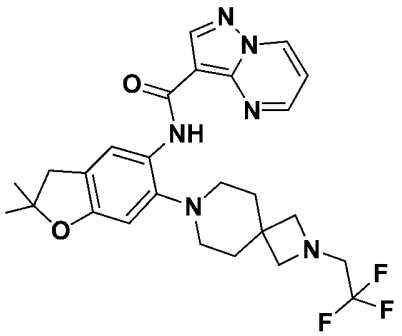
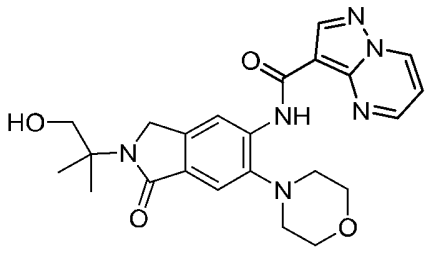
216		*N*-(6-(4-氰基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
217		*N*-(6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
218		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
219		*N*-(6-(4-異丁醯基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
220		*N*-(6-(4-乙醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
221		N-(2,2-二甲基-6-(3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

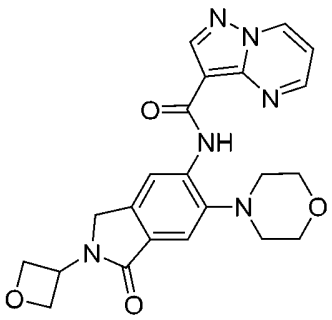
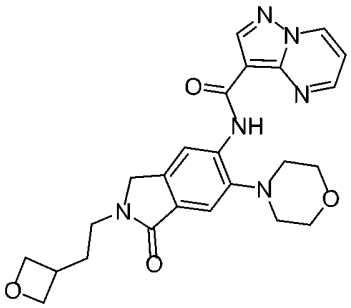
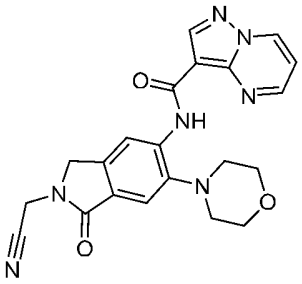
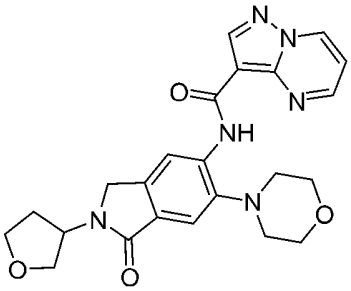
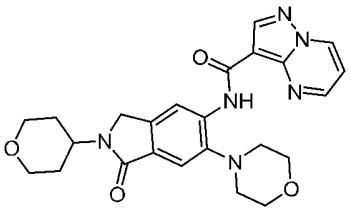
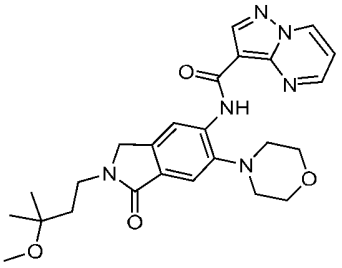
222 **及** **223**	 	(*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3- 甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (立體化學任意分配)
224		*N*-[6-(6-羥基-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
225		*N*-(6-(4-(2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
226		*N*-(6-(4-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
227		*N*-(6-((3*R*,5*S*)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

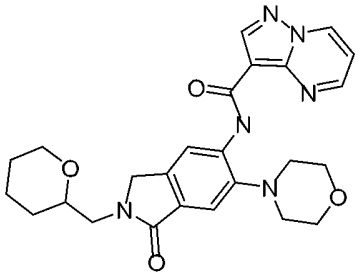
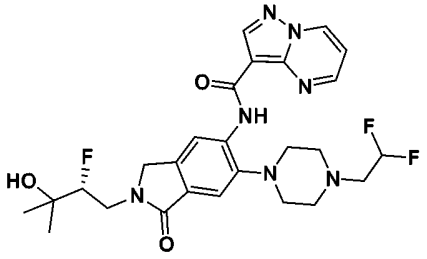
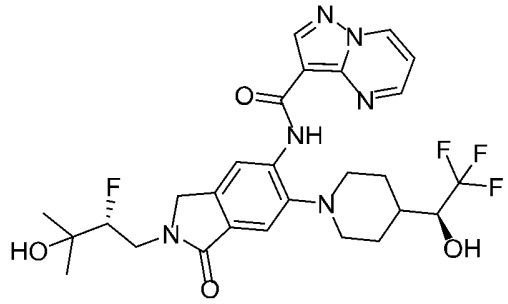
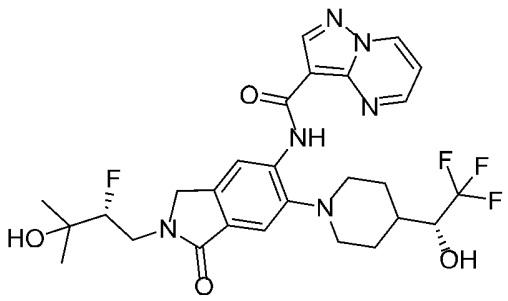
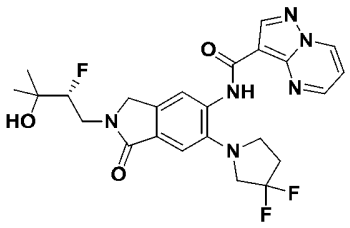
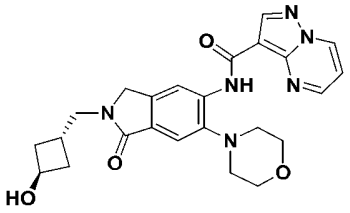
228		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-嗎啉基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
229		*N*-(2,2-二甲基-6-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)吡咯啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
230		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((四氫呋喃-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
231		*N*-(6-(4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
232		*N*-(6-(4-(2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
233		*N*-(6-(5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

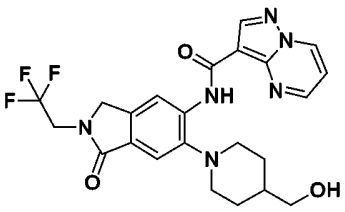
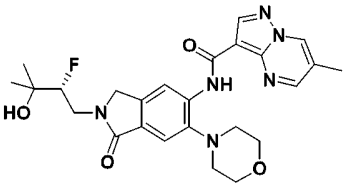
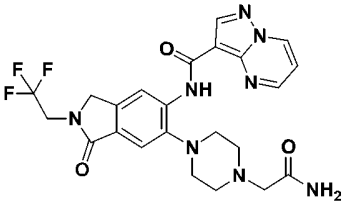
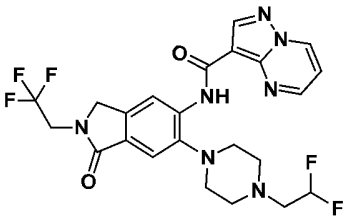
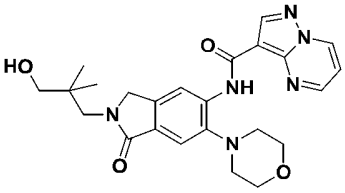
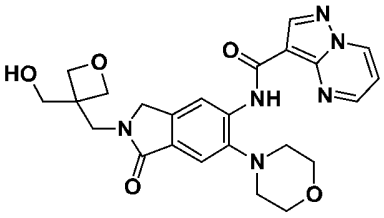
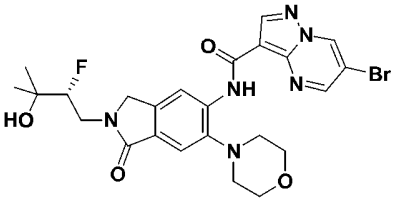
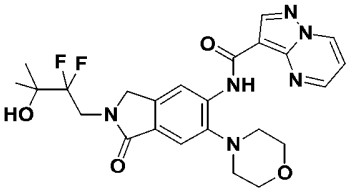
234		*N*-(6-(六氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
235		*N*-(6-(4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
236		*N*-(6-(3-胺甲醯基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
237		*N*-(6-(9-羥基-3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
238		*N*-(2,2-二甲基-6-(1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
239		*N*-(6-(7-甲氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

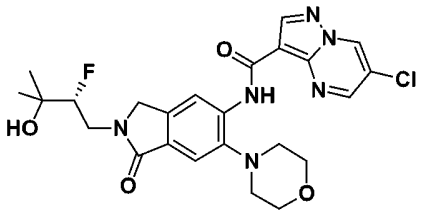
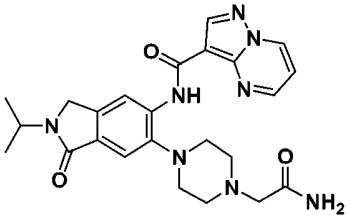
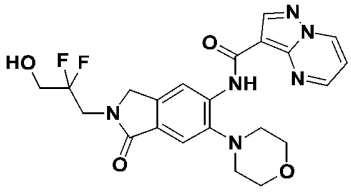
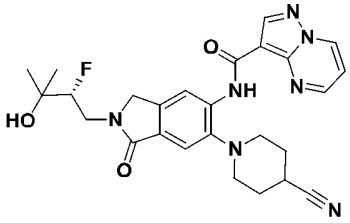
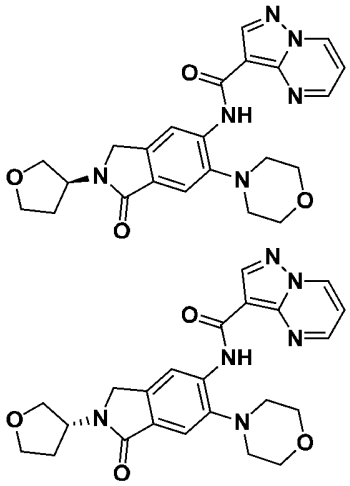
240		*N*-(6-(2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
241		*N*-(2,2-二甲基-6-(3-胺磺醯基吡咯啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
242		*N*-(6-(4-(2-(環丙基胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
243		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
244		*N*-(6-(4-(1-(環丙基胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺
245		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

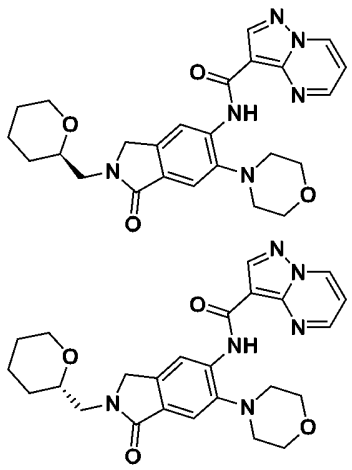
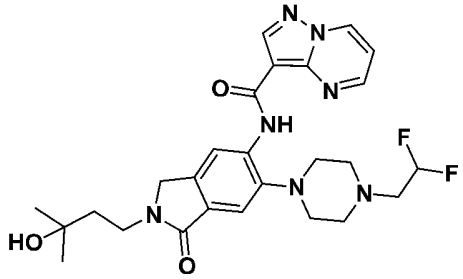
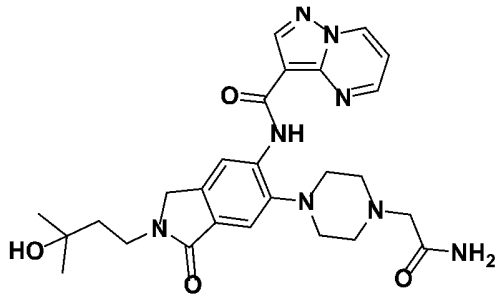
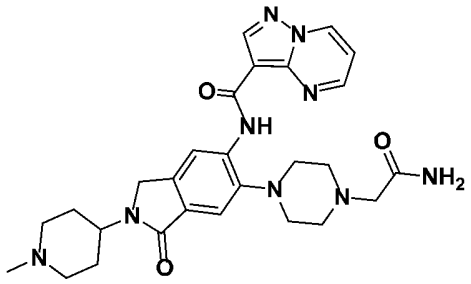
246		*N*-(6-(4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
247		*N*-(2,2-二甲基-6-(3-甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
248		*N*-(6-(2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
249		N-(2,2-二甲基-6-(2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
250		*N*-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a] 嘧啶-3-甲醯胺

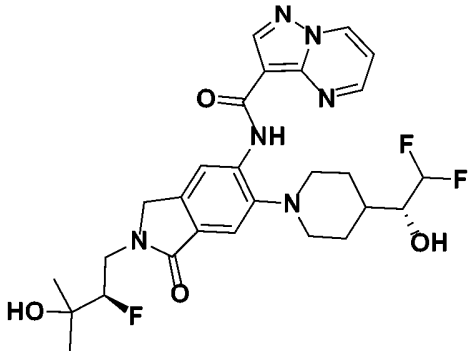
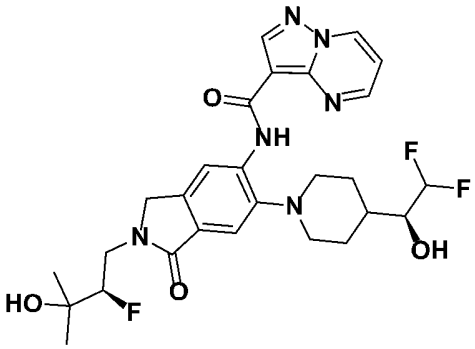
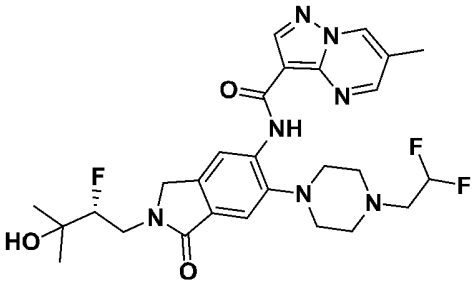
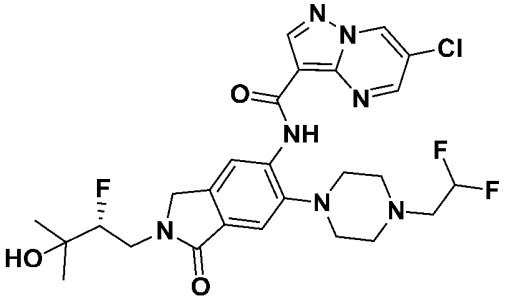
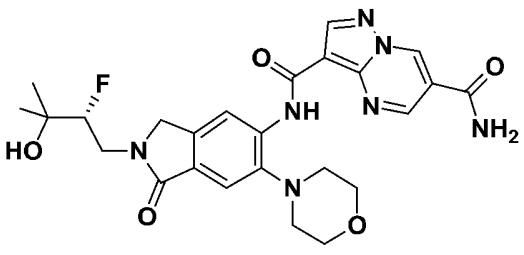
251		*N*-(6-嗎啉基-2-(氧雜環丁烷-3-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
252		*N*-(6-嗎啉基-2-(2-(氧雜環丁烷-3-基)乙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
253		*N*-(2-(氰基甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
254		*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-(四氫呋喃-3-基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
255		*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
256		*N*-(2-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

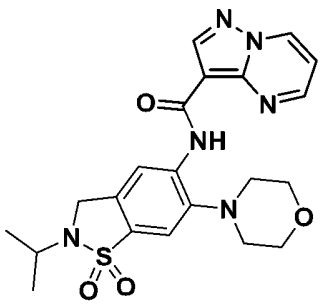
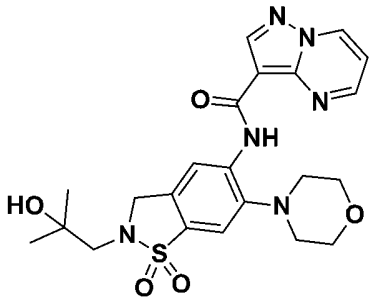
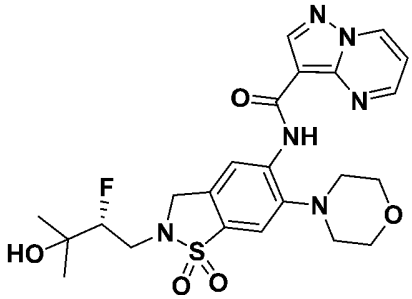
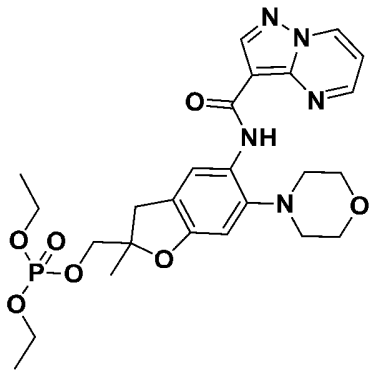
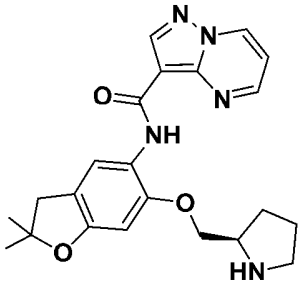
257		*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
258		(*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
259 **及** **260**	 	*N*-(2-((*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基-6-(4-((*S*)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 *N*-(2-((*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基-6-(4-((*R*)-2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
261		(*R*)-*N*-(6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
262		*N*-(2-(((1r,3r)-3-羥基環丁基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

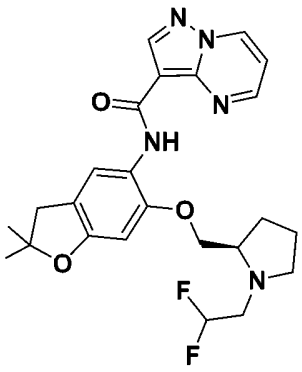
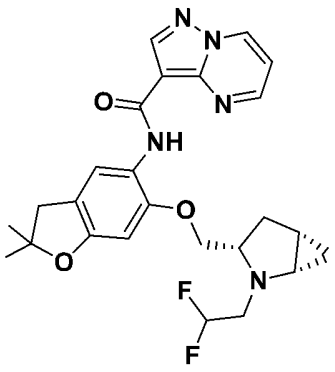
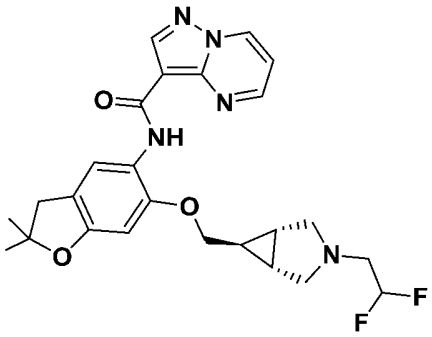
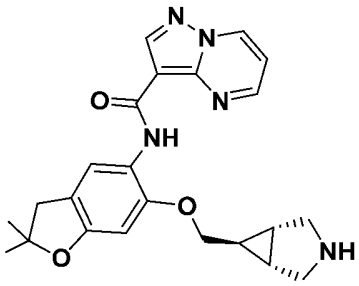
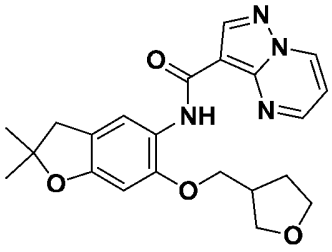
263		*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
264		(*R*)-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
265		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
266		*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
267		*N*-(2-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
268		*N*-(2-((3-(羥基甲基)氧雜環丁烷-3-基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
269		(*R*)-6-溴-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
270		*N*-(2-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

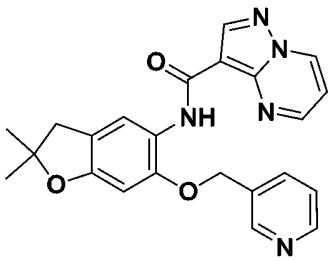
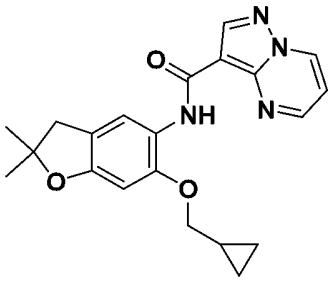
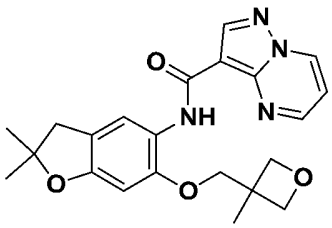
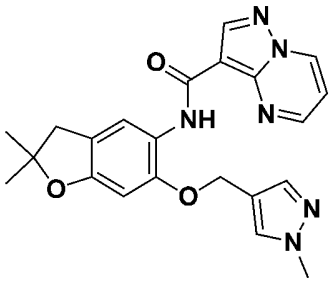
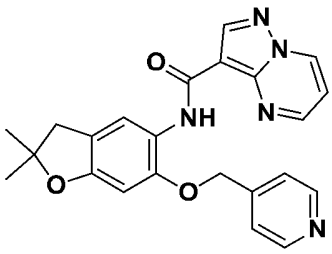
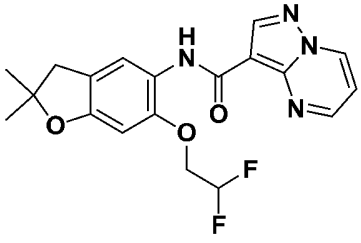
271		(*R*)-6-氯-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
272		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-異丙基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
273		*N*-(2-(2,2-二氟-3-羥基丙基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
274		(*R*)-*N*-(6-(4-氰基哌啶-1-基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
275 **及** **276**		(*S*)-*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-(四氫呋喃-3-基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-(四氫呋喃-3-基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

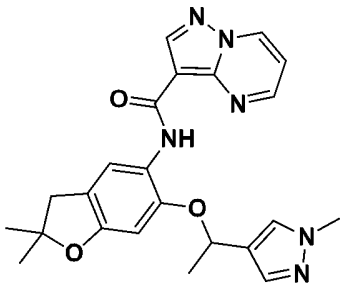
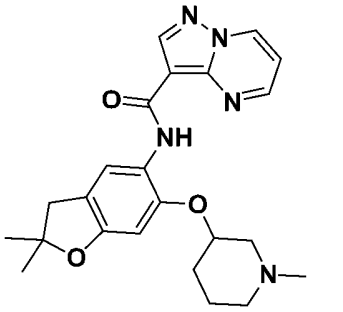
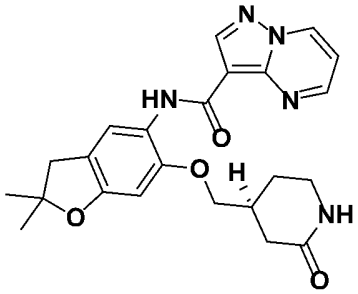
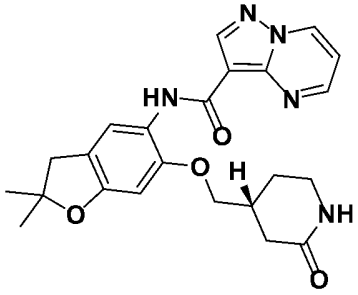
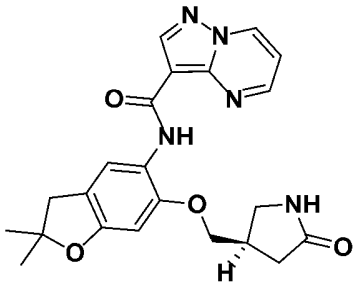
277 **及** **278**		(*R*)-*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
279		*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
280		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
281		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

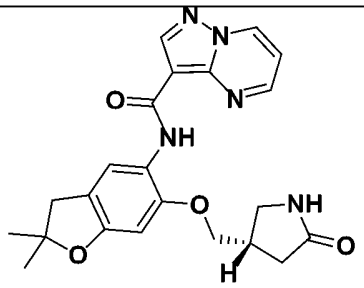
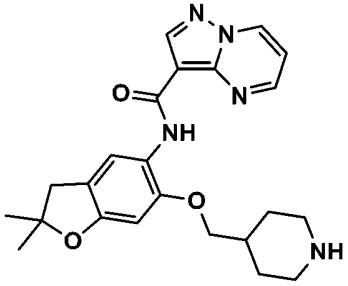
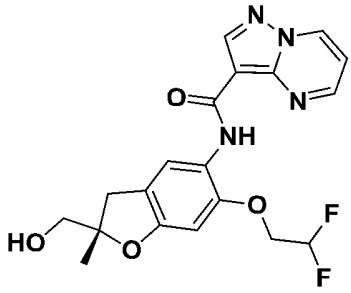
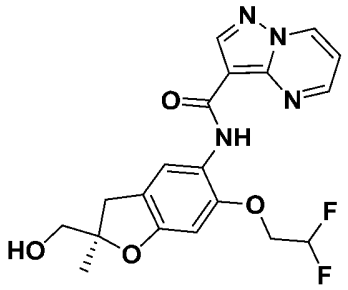
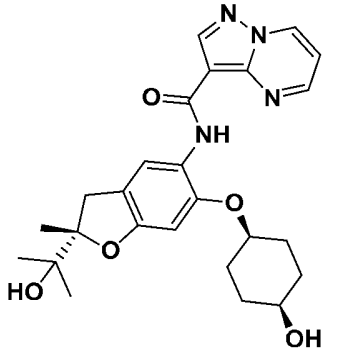
282 **及** **283**	 	*N*-(6-(4-((R)-2,2-二氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)-2-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 *N*-(6-(4-((S)-2,2-二氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)-2-((R)-2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
284		(*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
285		(R)-6-氯-N-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
286		(*R*)-N^3-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺

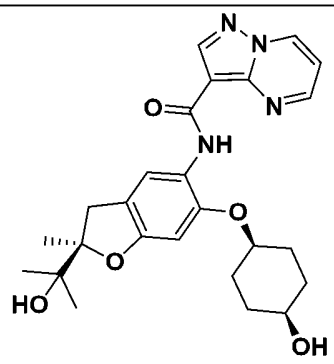
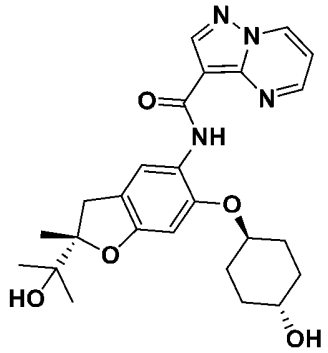
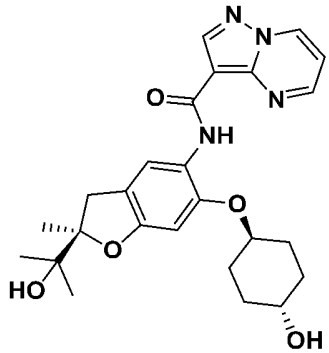
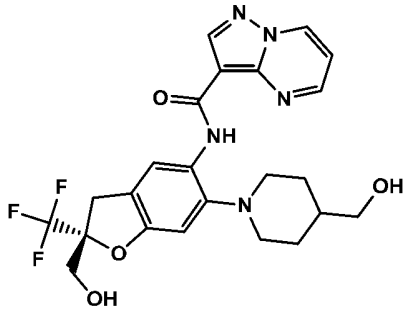
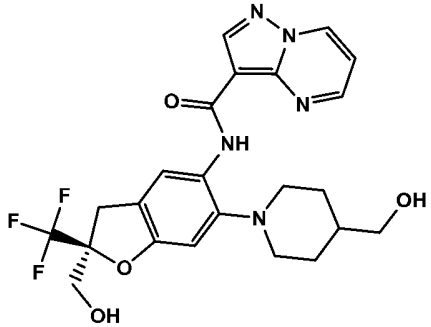
287		*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
288		*N*-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
289		(*R*)-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
290		磷酸二乙酯((2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲基)酯
291		(*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(吡咯啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

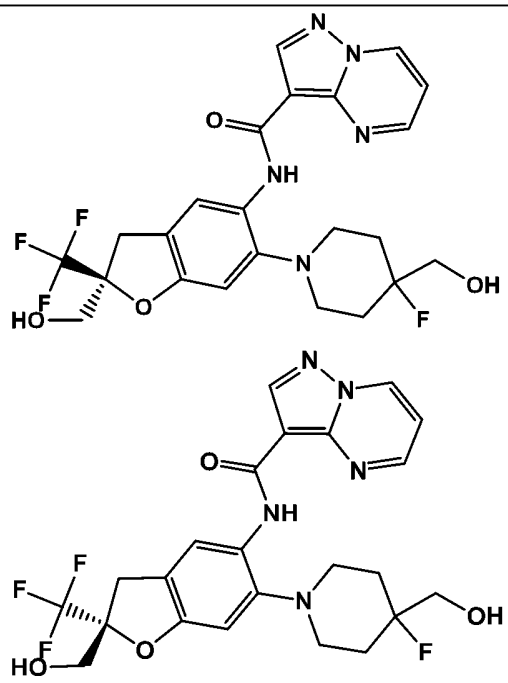
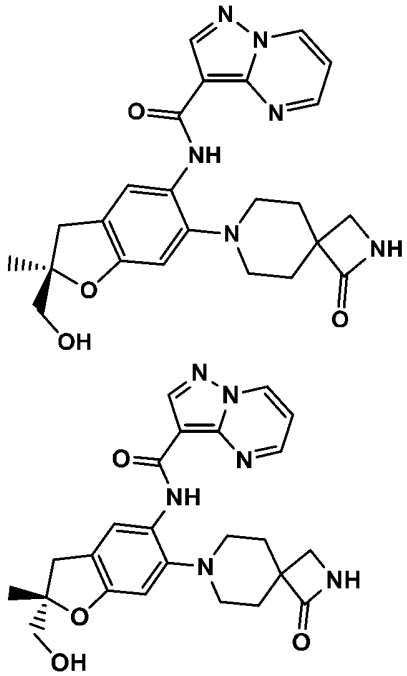
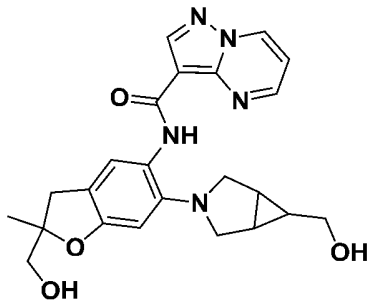
292		(*R*)-*N*-(6-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
293		*N*-(6-(((1S,3S,5S)-2-(2,2-二氟乙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
294		*N*-(6-(((1R,5S,6r)-3-(2,2-二氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
295		*N*-(6-(((1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
296		*N*-(2,2-二甲基-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

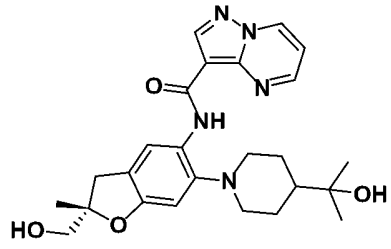
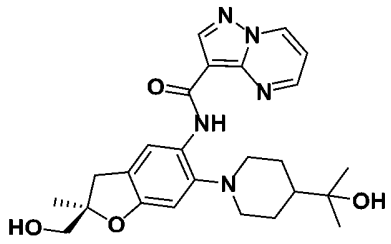
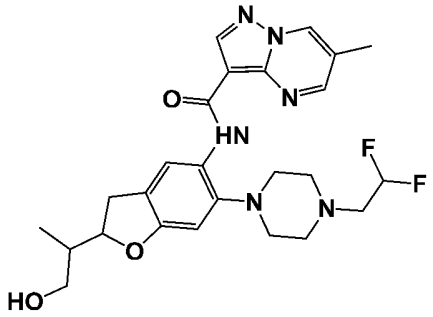
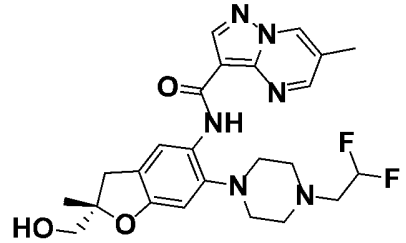
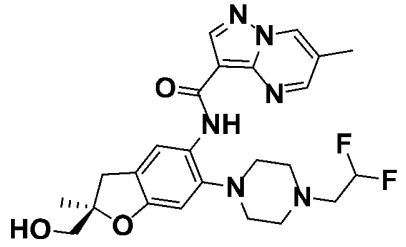
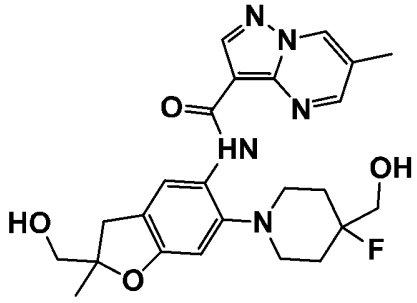
297		*N*-(2,2-二甲基-6-(吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
298		*N*-(6-(環丙基甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
299		*N*-(2,2-二甲基-6-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
300		*N*-(2,2-二甲基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
301		*N*-(2,2-二甲基-6-(吡啶-4-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
302		*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

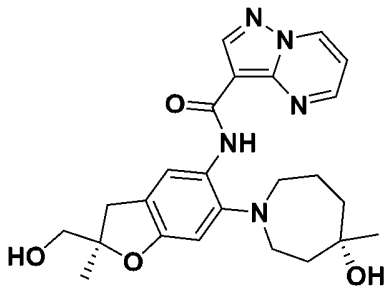
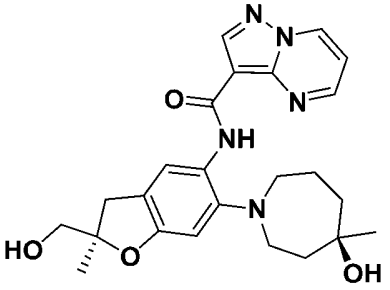
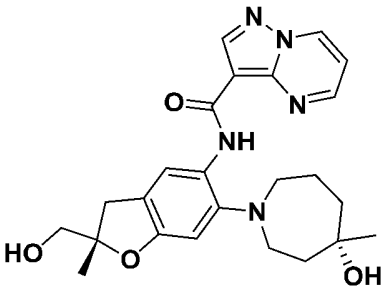
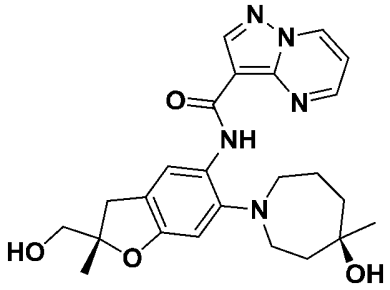
303		*N*-(2,2-二甲基-6-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
304		*N*-(2,2-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
305 **及** **306**	 	(*S*)-*N*-(2,2-二甲基-6-((2-側氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-((2-側氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
307 **及** **308**		(*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(2,2-二甲基-6-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

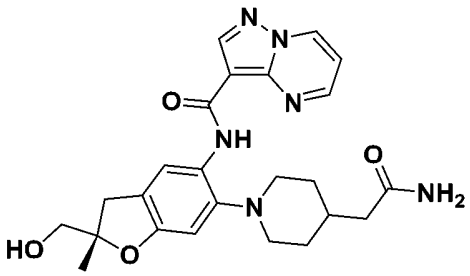
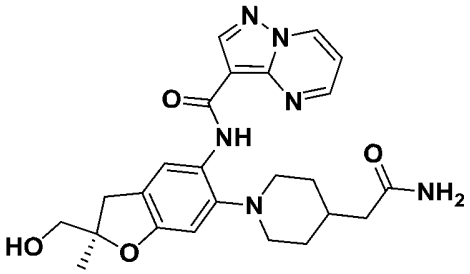
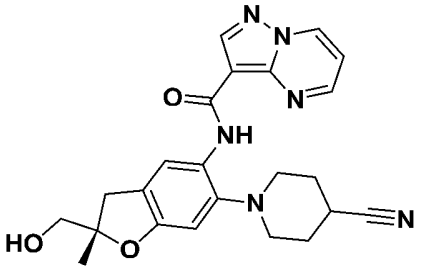
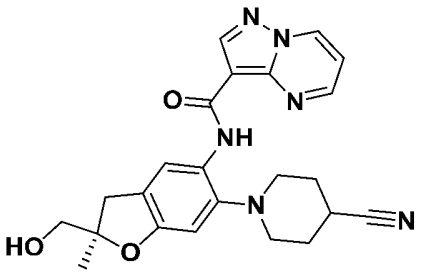
		
309		*N*-(2,2-二甲基-6-(哌啶-4-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
310 **及** **311**	 	(*S*)-*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
312 **及** **313**		*N*-((*S*)-6-(((1S,4R)-4-羥基環己基)氧基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 *N*-((*R*)-6-(((1S,4S)-4-羥基環己基)氧基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

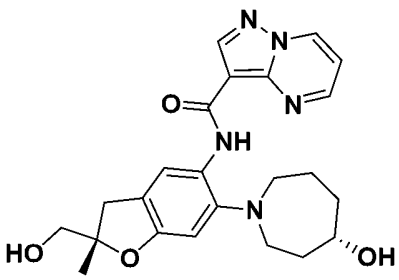
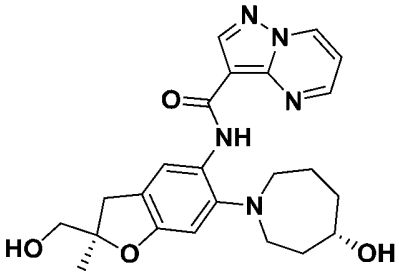
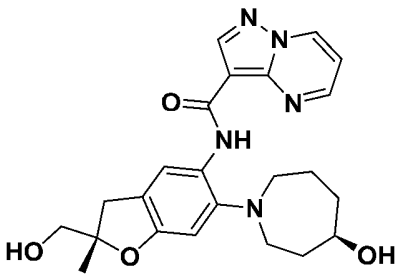
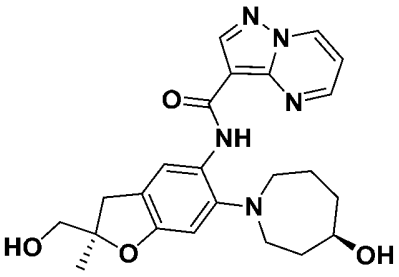
		
314 **及** **315**	 	*N*-((*S*)-6-(((1r,4S)-4-羥基環己基)氧基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 *N*-((*R*)-6-(((1r,4R)-4-羥基環己基)氧基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
316 **及** **317**	 	(*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
318		(*S*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-

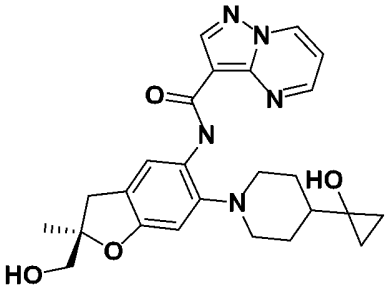
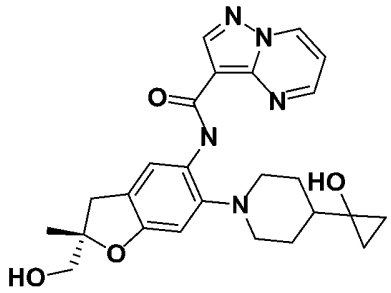
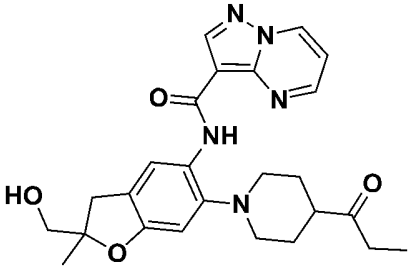
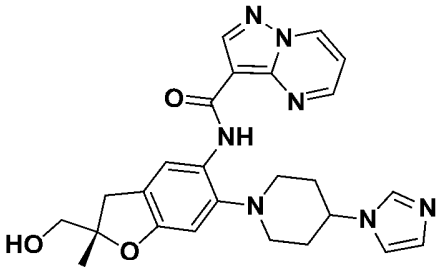
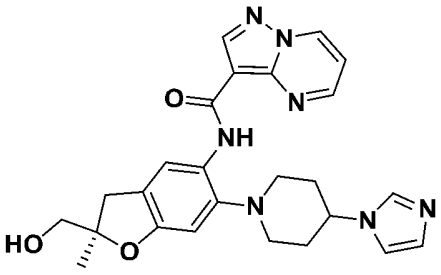
及 **319**		基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
320 及 **321**		(*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(1-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(1-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
322		*N*-(2-(羥基甲基)-6-(6-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

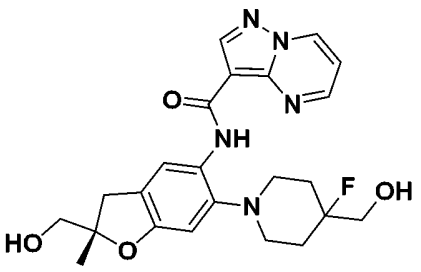
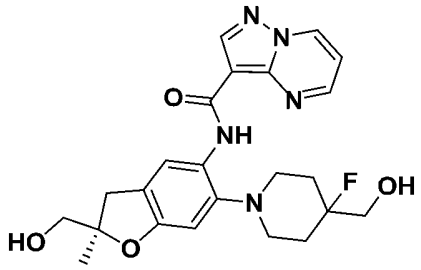
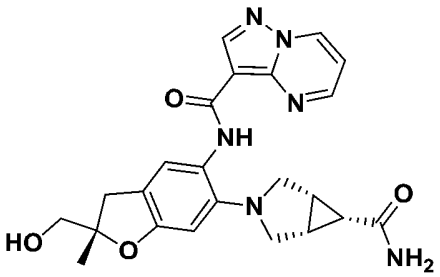
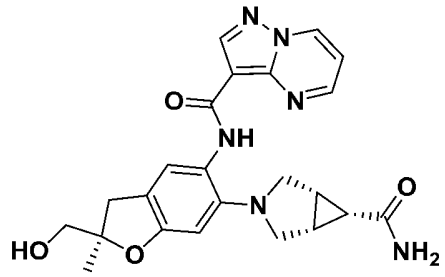
323 **及** **324**	 	(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
325		*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(1-羥基丙-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
326 **及** **327**	 	(*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
328		*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

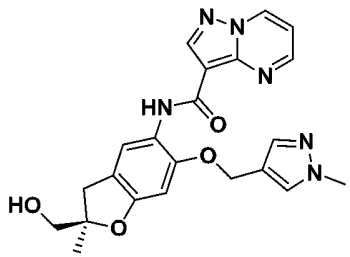
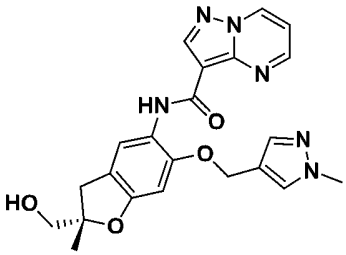
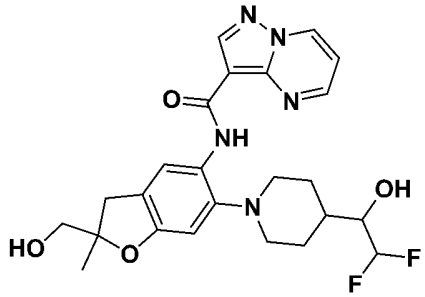
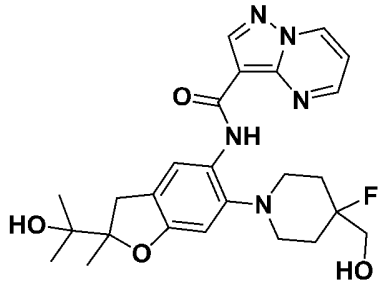
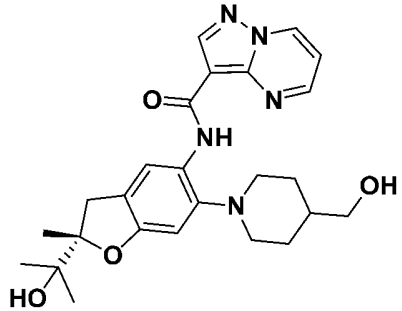
329、330、331、及332	   	*N*-((*R*)-6-((*S*)-4-羥基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； *N*-((*R*)-6-((*R*)-4-羥基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； *N*-((*S*)-6-((*S*)-4-羥基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； *N*-((*S*)-6-((*R*)-4-羥基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

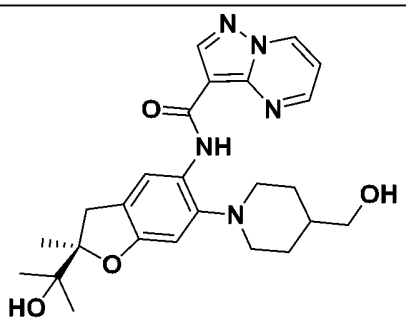
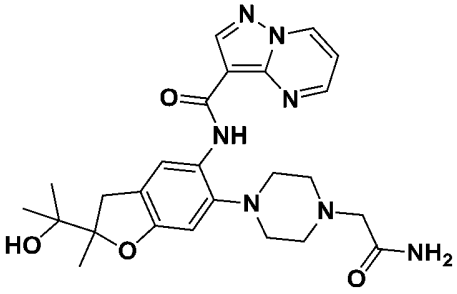
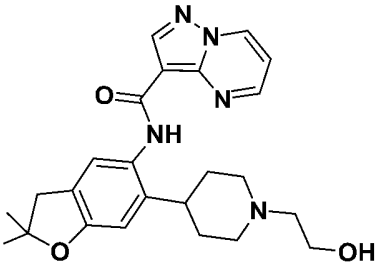
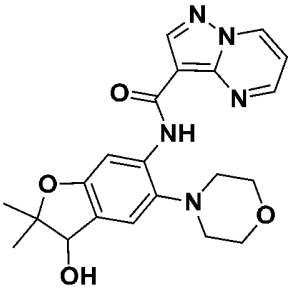
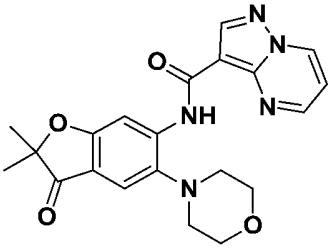
333 **及** **334**	 	(*S*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
335 **及** **336**	 	(*S*)-*N*-(6-(4-氰基哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-氰基哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

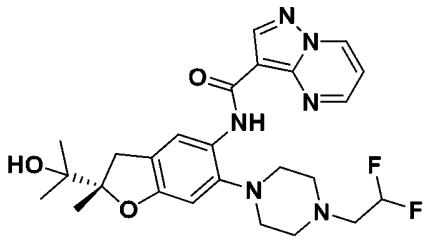
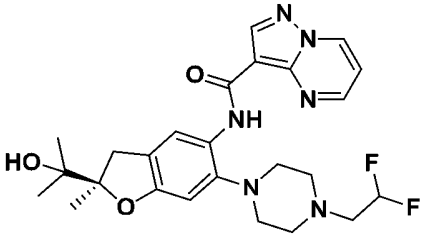
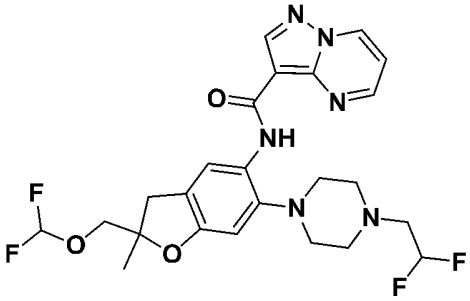
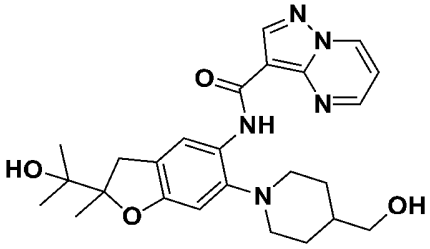
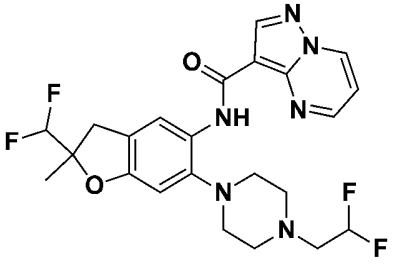
337、338、339、及340	   	*N*-((*S*)-6-((*S*)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； *N*-((*R*)-6-((*S*)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； *N*-((*S*)-6-((*R*)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； *N*-((*R*)-6-((*R*)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

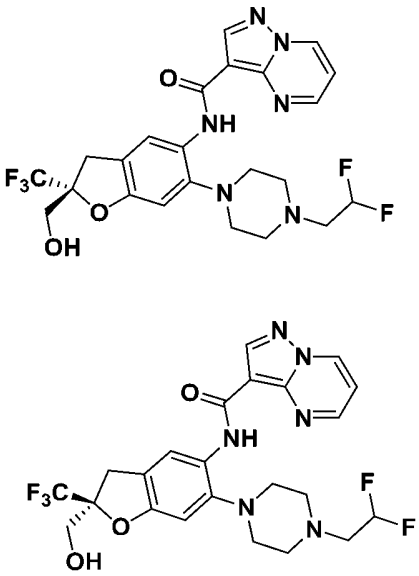
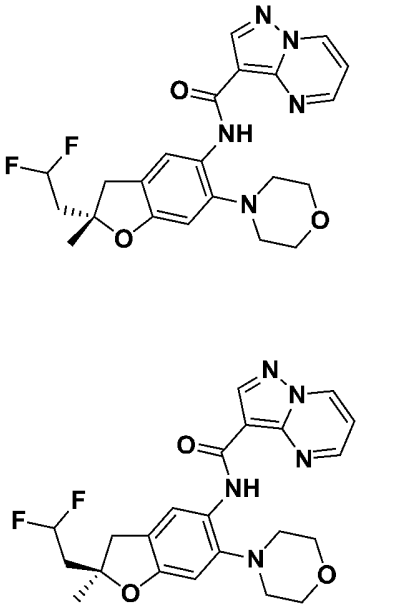
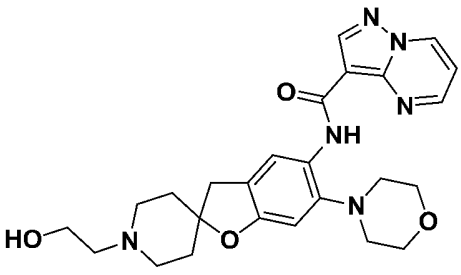
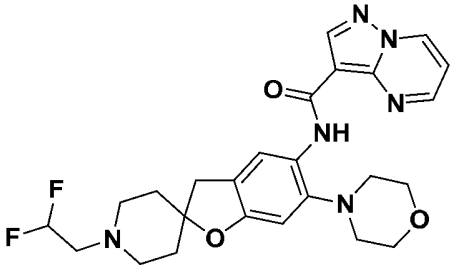
341 **及** **342**	 	(*R*)-*N*-(6-(4-(1-羥基環丙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(6-(4-(1-羥基環丙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
343		*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-丙醯基哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
344 **及** **345**	 	(*S*)-*N*-(6-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

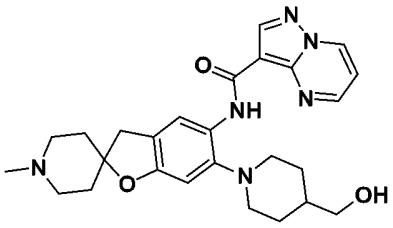
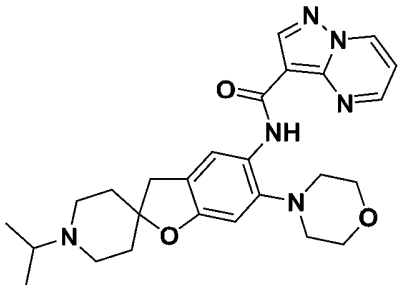
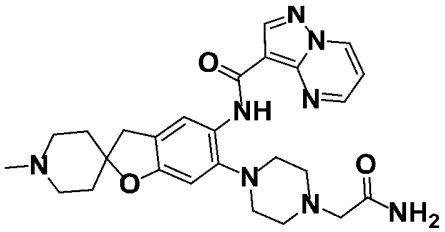
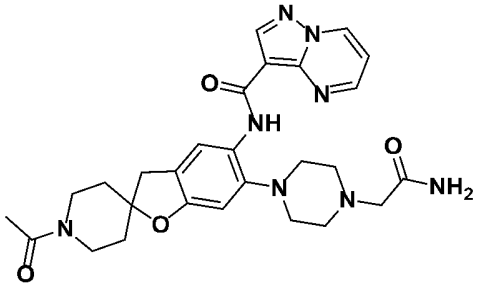
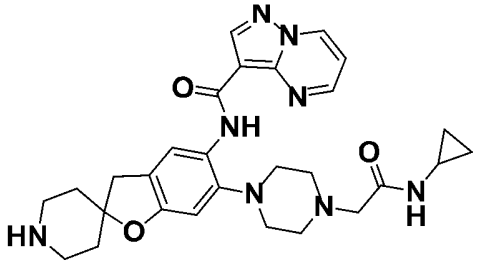
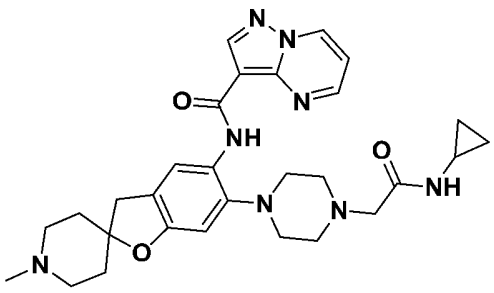
346 **及** **347**	 	(*S*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (R)-N-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
348 **及** **349**	 	*N*-((*S*)-6-((1R,5S,6R)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 *N*-((*R*)-6-((1R,5S,6S)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

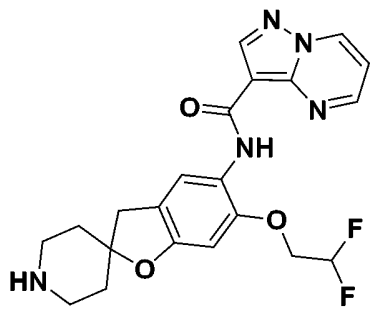
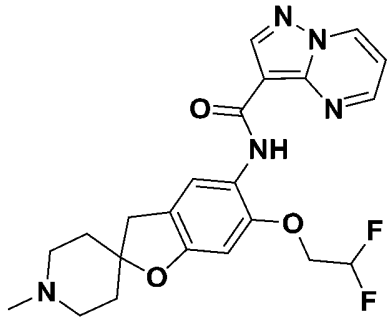
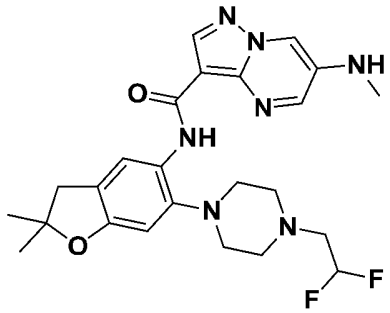
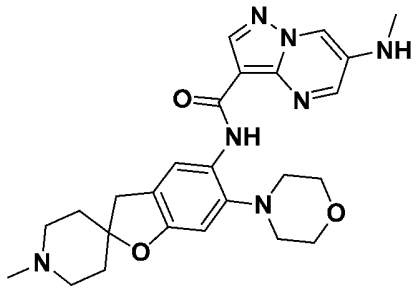
350 **及** **351**	 	*(R)*-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
352		*N*-(6-(4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
353		*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
354 **及** **355**		(*S*)-*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

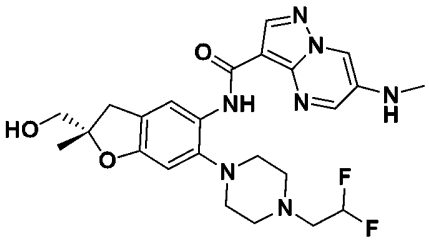
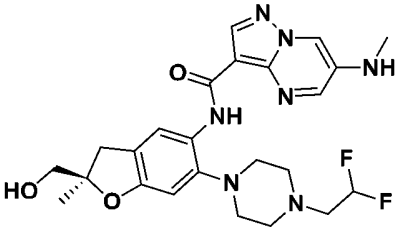
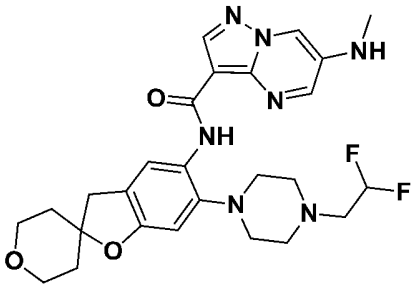
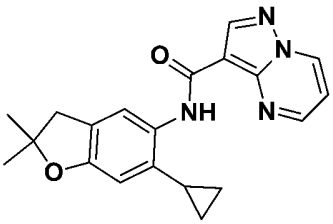
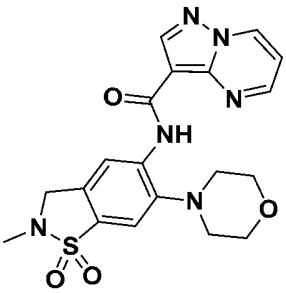
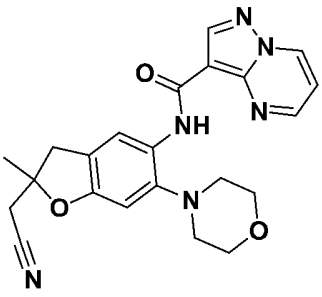
		
356		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
357		*N*-(6-(1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
358		*N*-(3-羥基-2,2-二甲基-5-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
359		*N*-(2,2-二甲基-5-嗎啉基-3-側氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

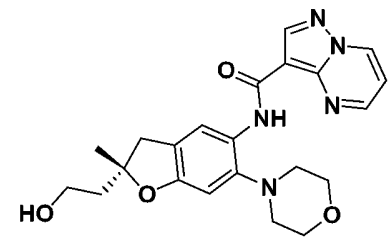
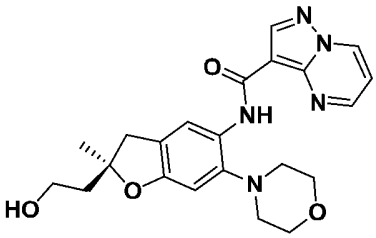
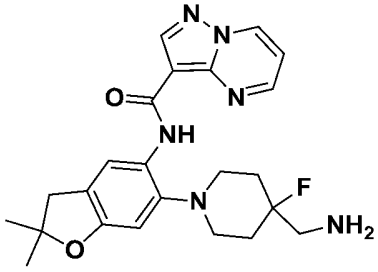
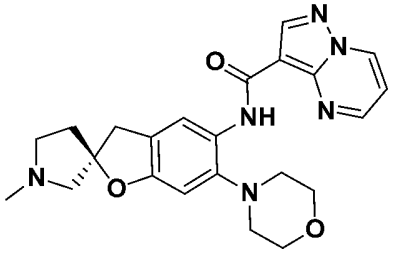
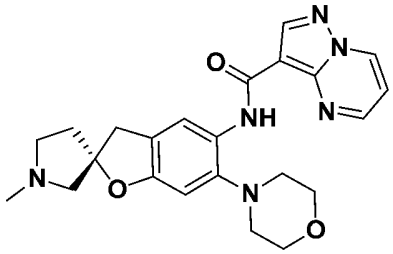
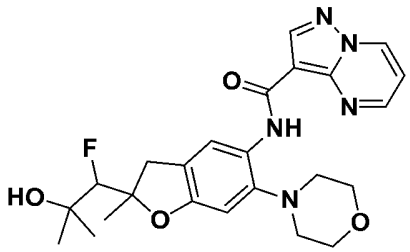
360 **及** **361**	 	(*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
362		*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
363		*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
364		*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(二氟甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

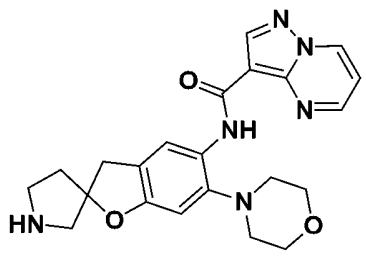
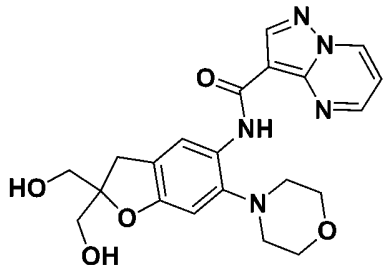
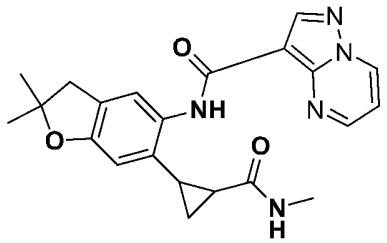
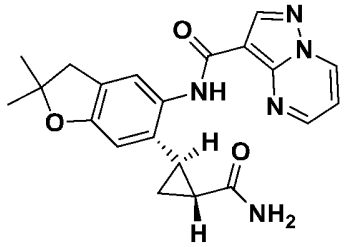
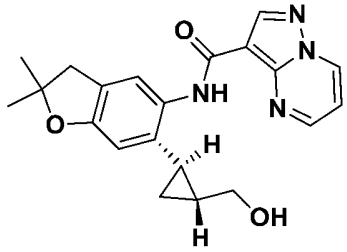
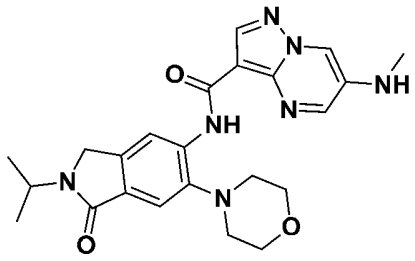
365 **及** **366**		(*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
367 **及** **368**		(*S*)-*N*-(2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
369		*N*-(1'-(2-羥基乙基)-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
370		*N*-(1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

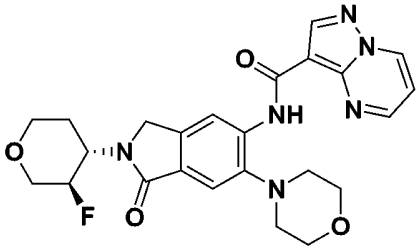
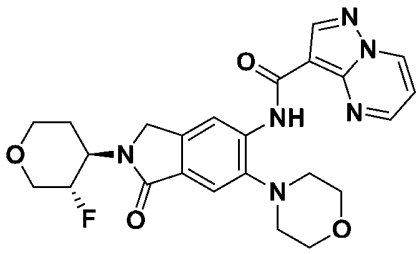
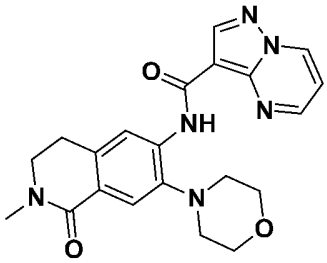
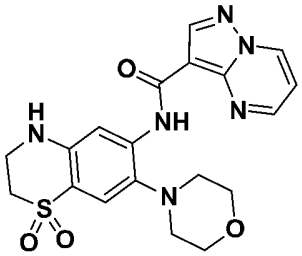
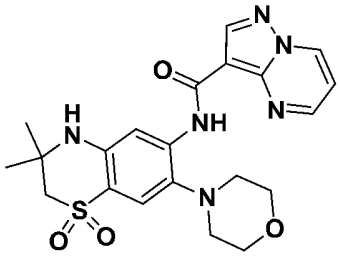
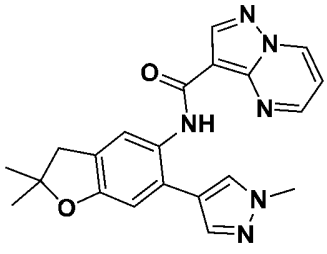
371		*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-1'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
372		*N*-(1'-異丙基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
373		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-1'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
374		*N*-(1'-乙醯基-6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
375		*N*-(6-(4-(2-(環丙基胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
376		*N*-(6-(4-(2-(環丙基胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-1'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

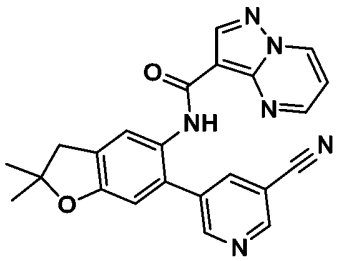
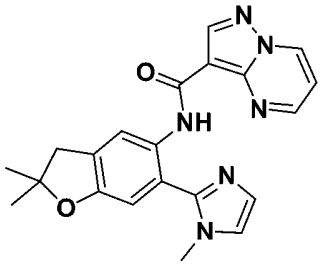
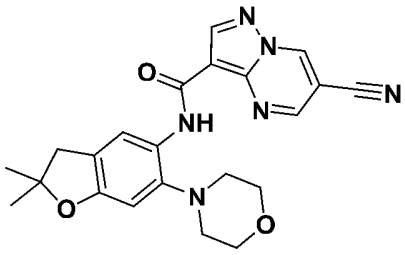
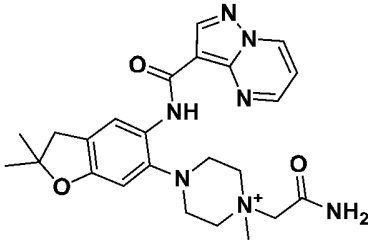
377		*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
378		*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-1'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
379		*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
380		*N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

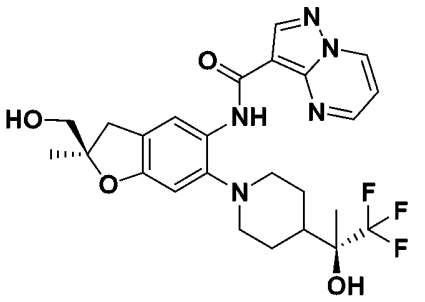
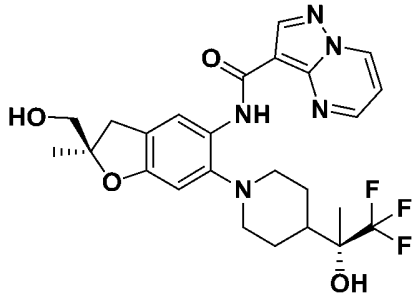
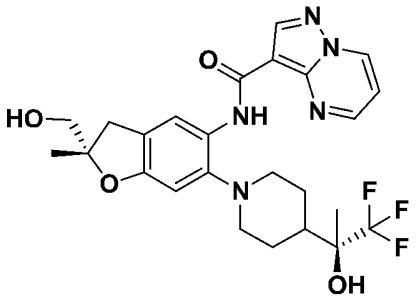
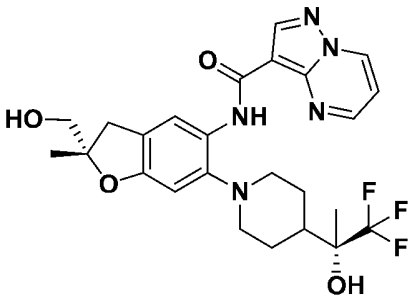
381 **及** **382**	 	(*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
383		*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
384		*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
385		*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-2,3-二氫苯并[d]異噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
386		*N*-(2-(氰基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

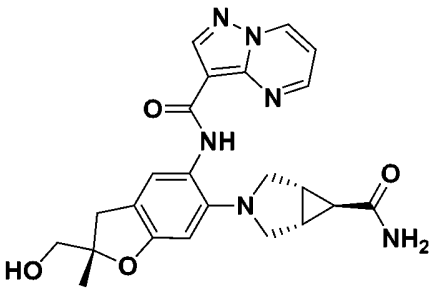
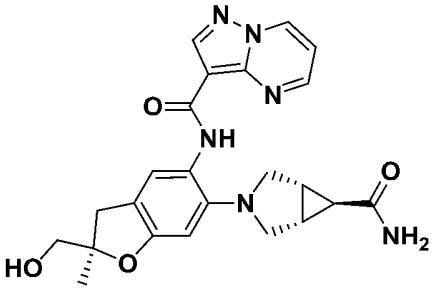
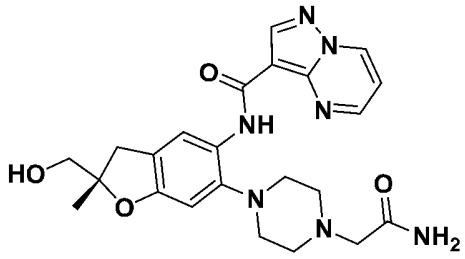
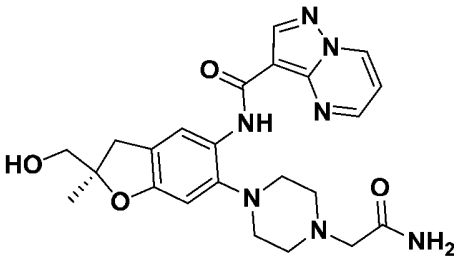
387 **及** **388**	 	(*S*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
389		*N*-(6-(4-(胺基甲基)-4-氟哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
390 **及** **391**	 	(*R*)-*N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
392		*N*-(2-(1-氟-2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

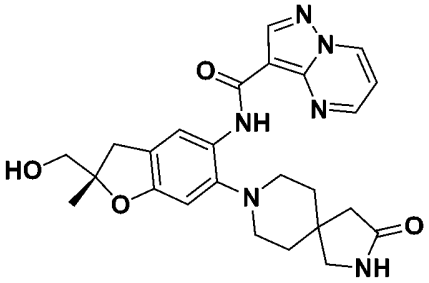
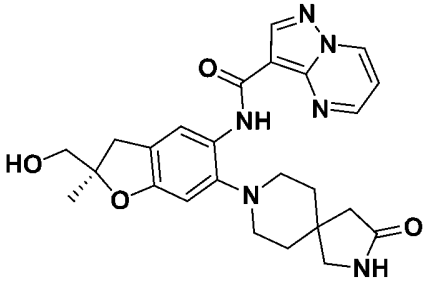
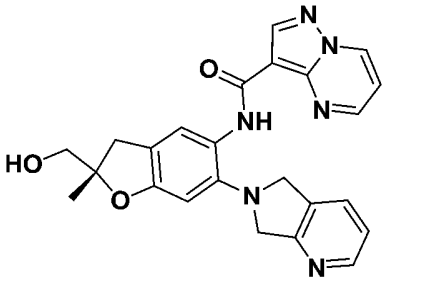
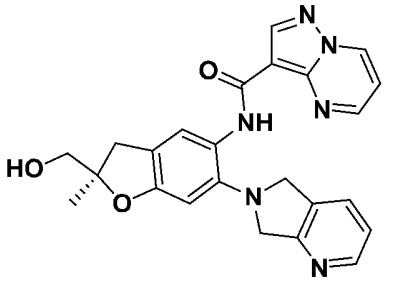
393		*N*-(6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
394		*N*-(2,2-雙(羥基甲基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
395		*N*-(2,2-二甲基-6-(2-(甲基胺甲醯基)環丙基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
396		*N*-(6-((1R,2R)-2-胺甲醯基環丙基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
397		*N*-(6-((1R,2R)-2-(羥基甲基)環丙基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
398		*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

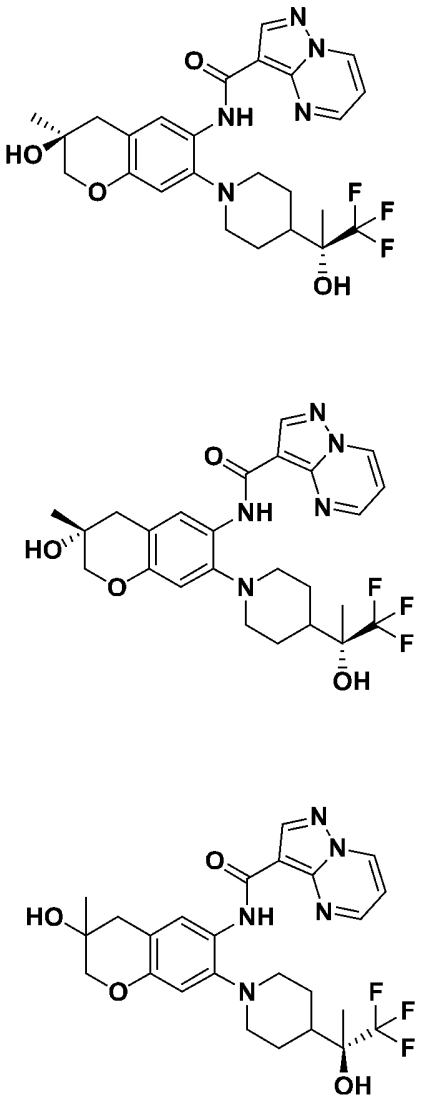
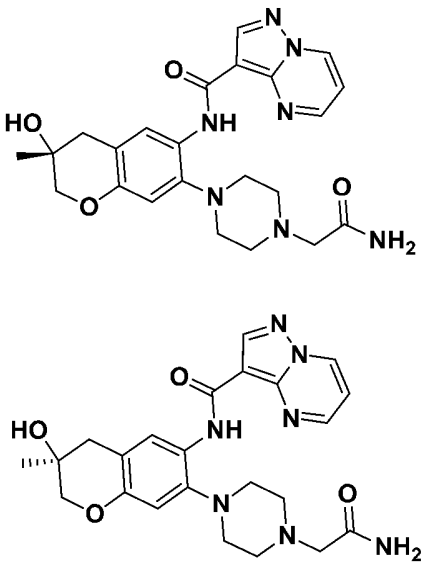
399 **及** **400**	 	*N*-(2-((3R,4S)-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 *N*-(2-((3S,4R)-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
401		*N*-(2-甲基-7-嗎啉基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
402		*N*-(7-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
403		*N*-(3,3-二甲基-7-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
404		*N*-(2,2-二甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

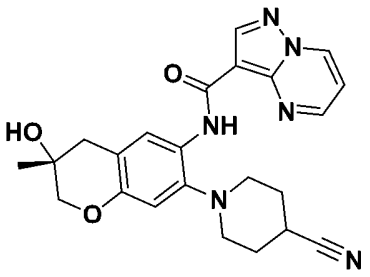
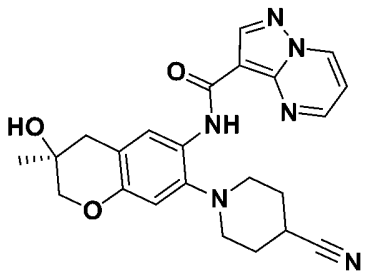
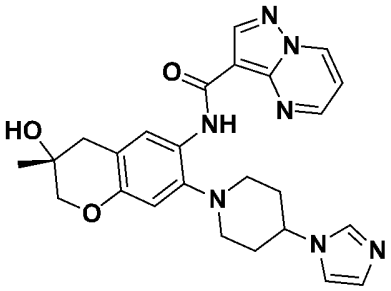
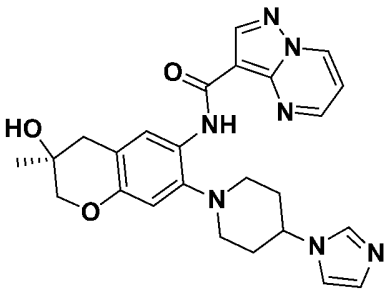
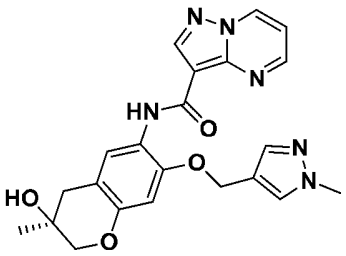
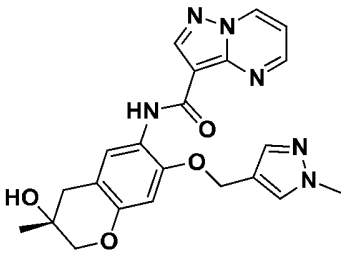
405		*N*-(6-(5-氰基吡啶-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
406		*N*-(2,2-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
407		6-氰基-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
408		1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1-甲基哌嗪-1-鎓

409、410、411及412	   	N-((R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((R)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； N-((R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((S)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； N-((S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((R)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； N-((S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((S)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

413 **及** **414**	 	N-((S)-6-((1R,5S,6S)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 N-((R)-6-((1R,5S,6R)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
415及416	 	(*S*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

417 **及** **418**	 	(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
419 **及** **420**	 	(*S*)-*N*-(6-(5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(6-(5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

421、422及423		*N*-((*S*)-3-羥基-3-甲基-7-(4-((*S*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； *N*-((*R*)-3-羥基-3-甲基-7-(4-((*S*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺； *N*-(3-羥基-3-甲基-7-(4-((*R*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
424及425		(*R*)-*N*-(7-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(7-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

426 **及** **427**	 	(*R*)-*N*-(7-(4-氰基哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(7-(4-氰基哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
428 **及** **429**	 	(*R*)-*N*-(7-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*S*)-*N*-(7-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
430 **及** **431**	 	(*S*)-*N*-(3-羥基-3-甲基-7-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(3-羥基-3-甲基-7-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

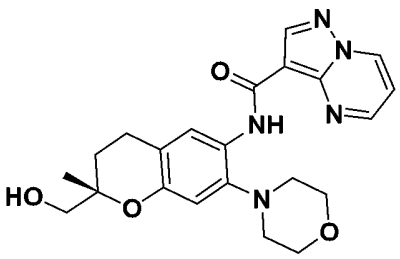
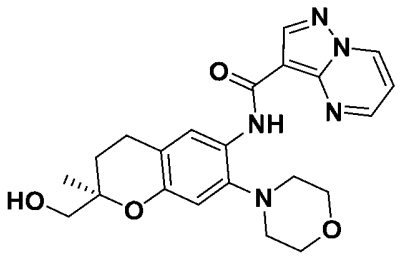
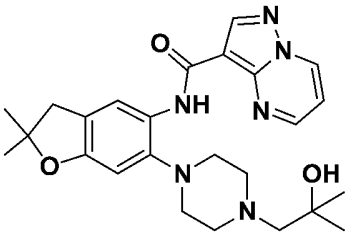
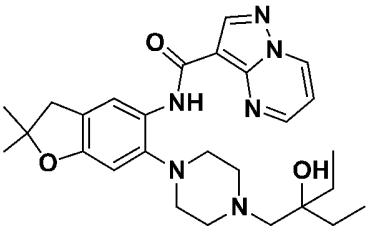
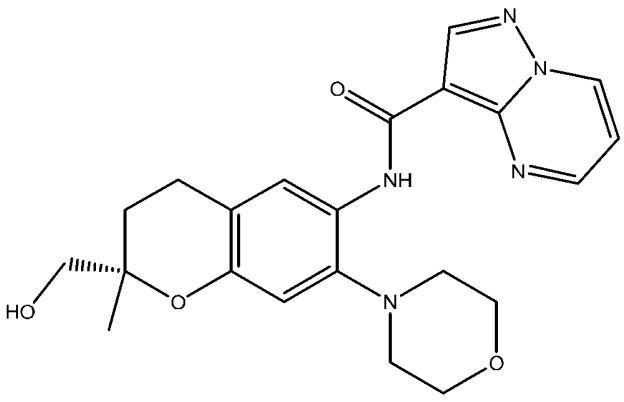
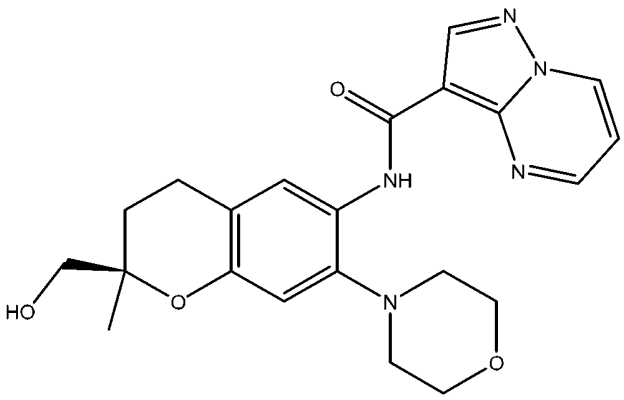
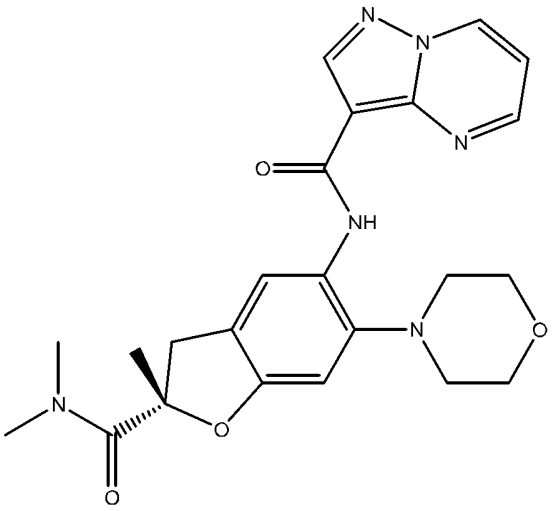
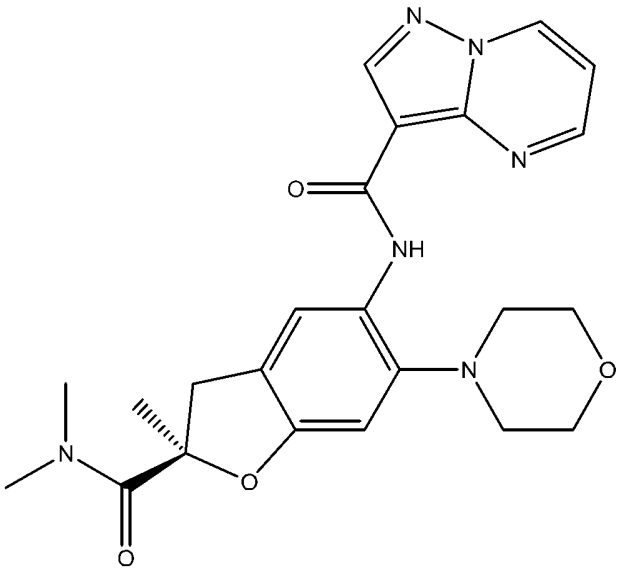
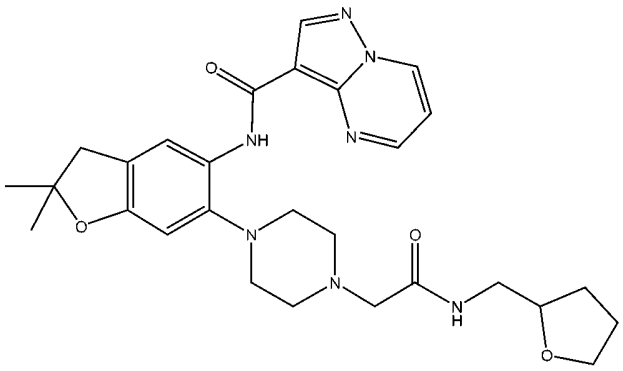
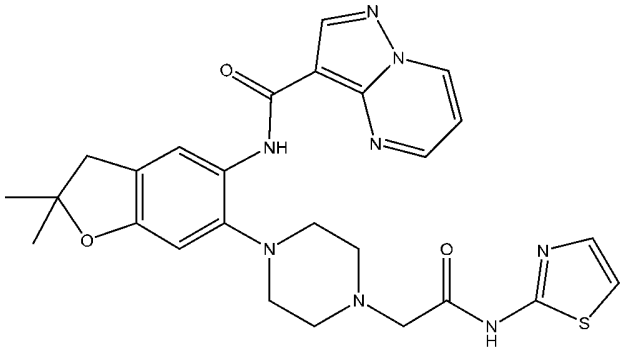
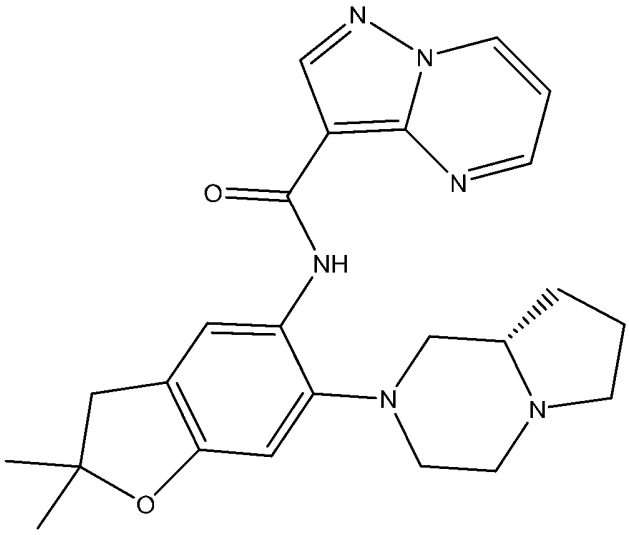
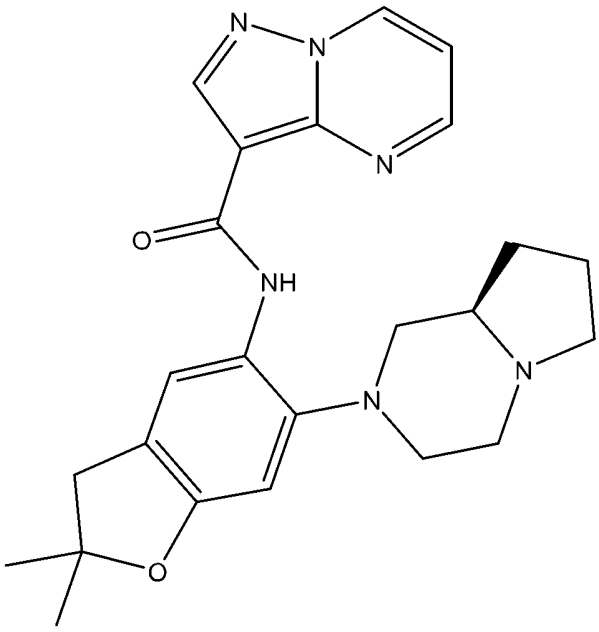
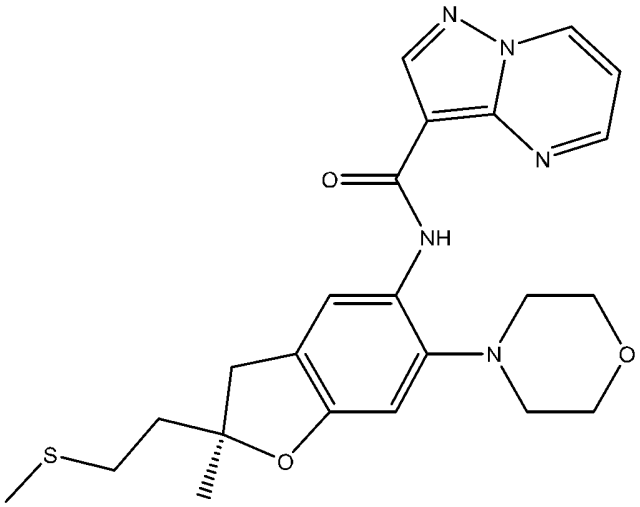
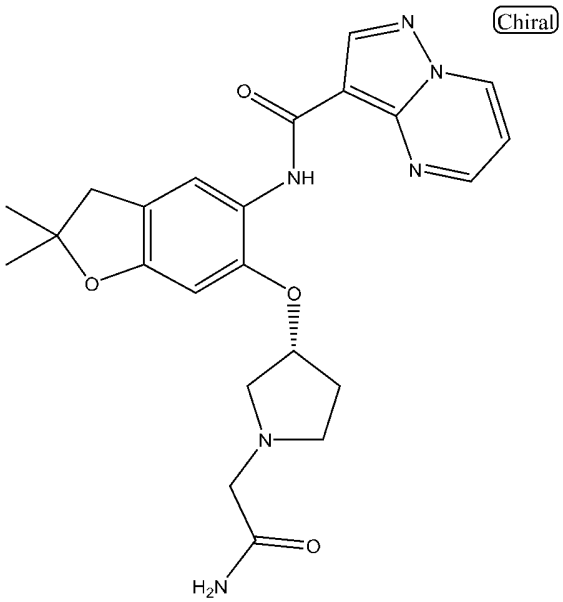
432 **及** **433**	 	(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 (*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
434		*N*-(6-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
435		*N*-(6-(4-(2-乙基-2-羥基丁基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

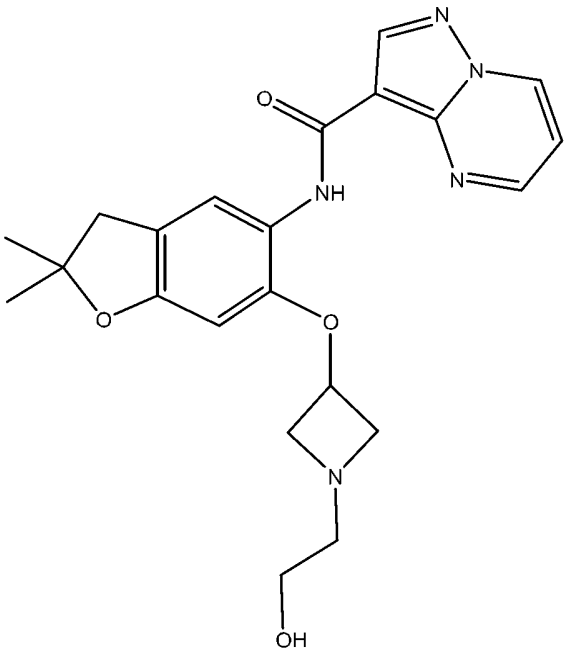
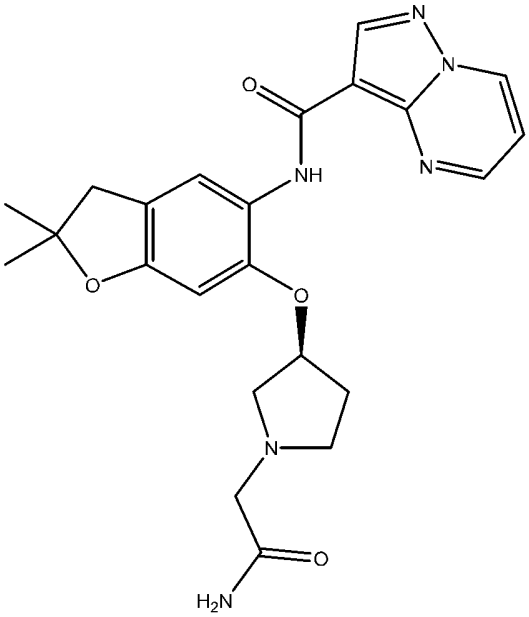
表3. 本發明之其他示例性化合物。亦涵蓋此類化合物之鹽。此類化合物之製備參見實例部分。

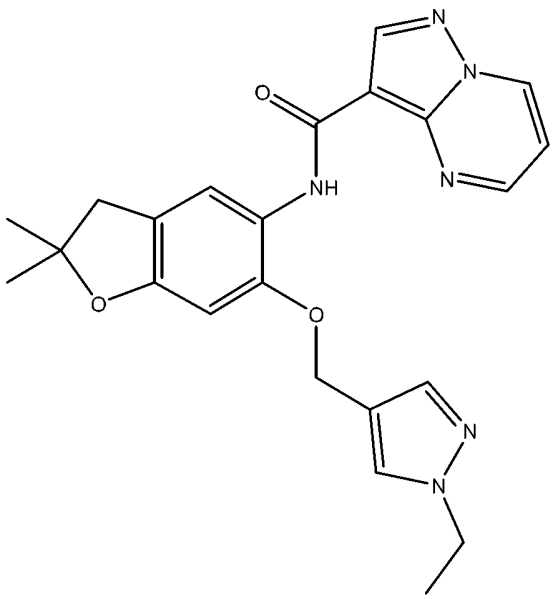
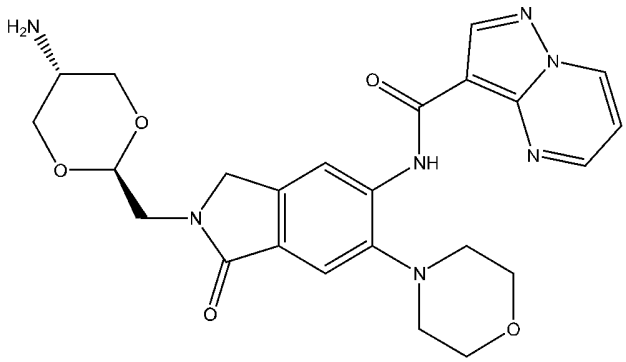
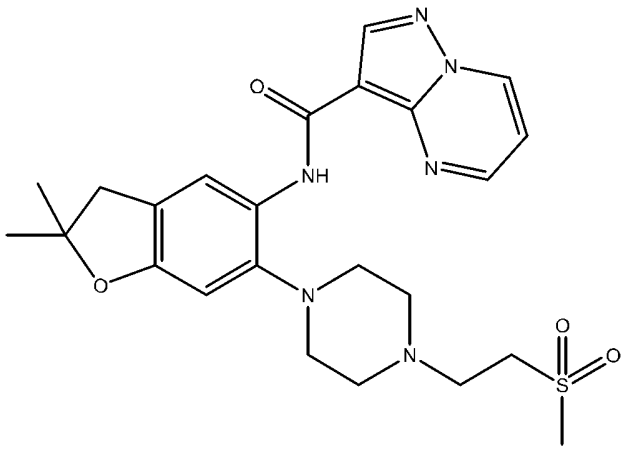
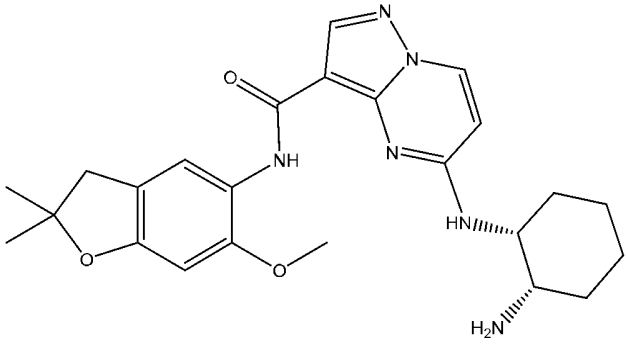
實例	**結構**	**名稱**
436		(S)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

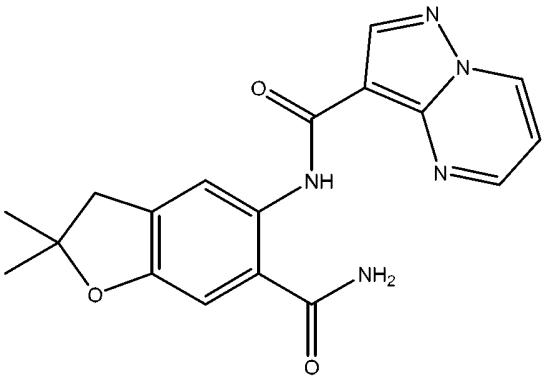
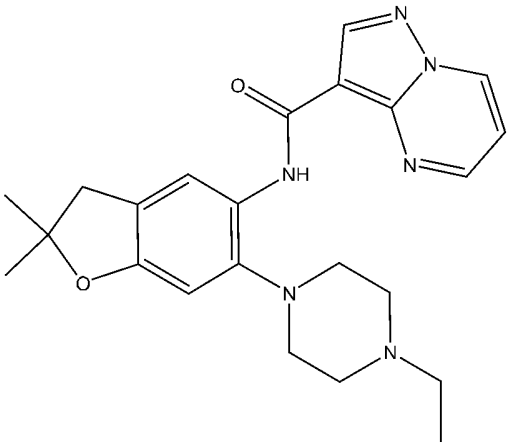
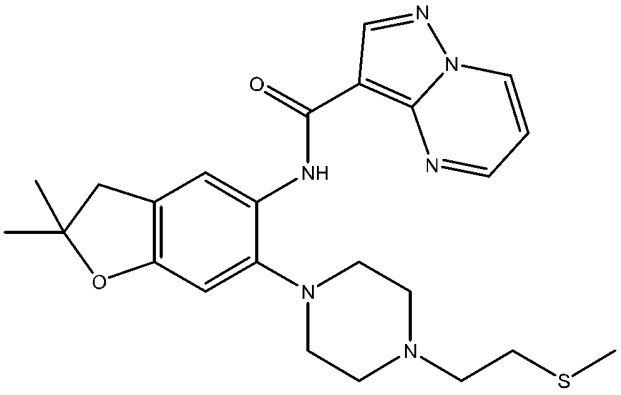
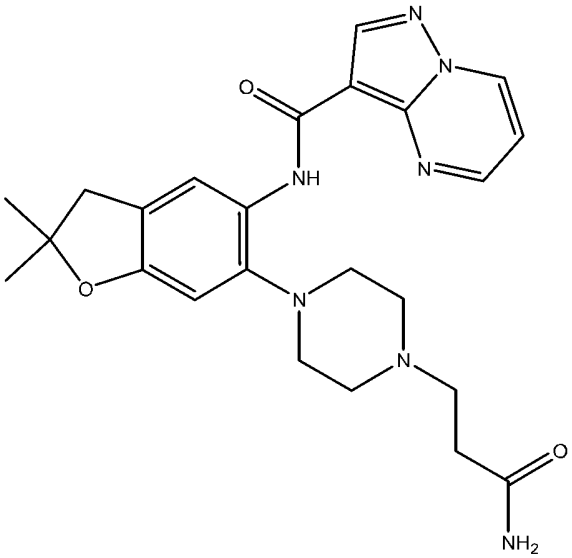
437		(R)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
438		(S)-N-(2-(二甲胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
439		(R)-N-(2-(二甲胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

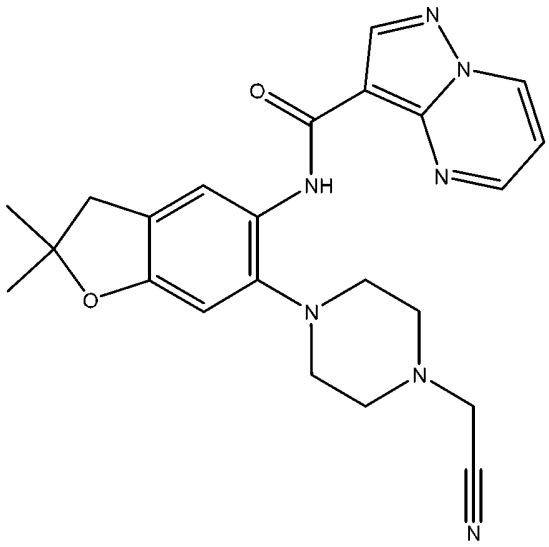
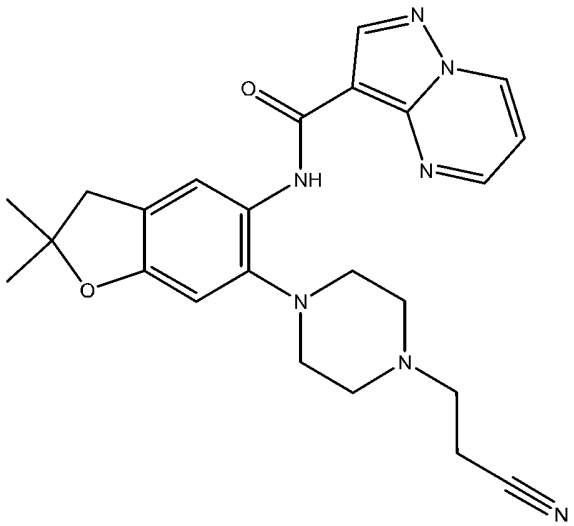
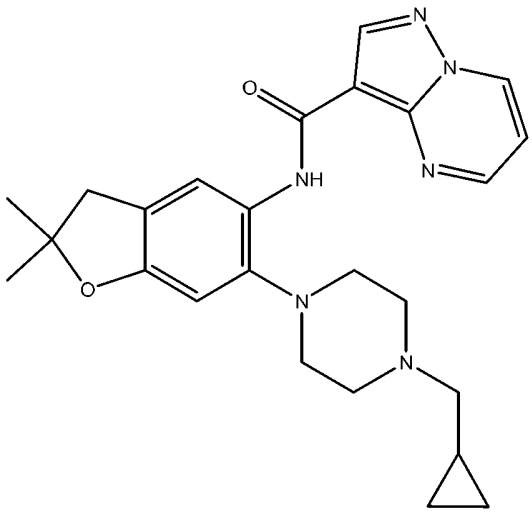
440		N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基-2-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
441		N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
442		(S)-N-(6-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

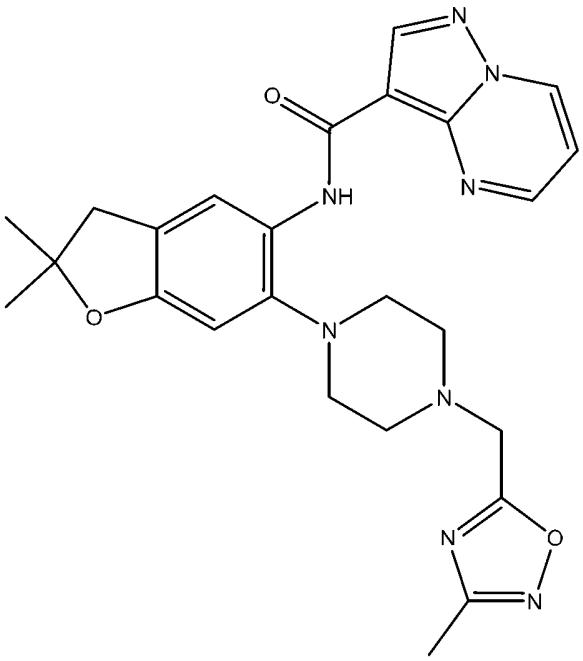
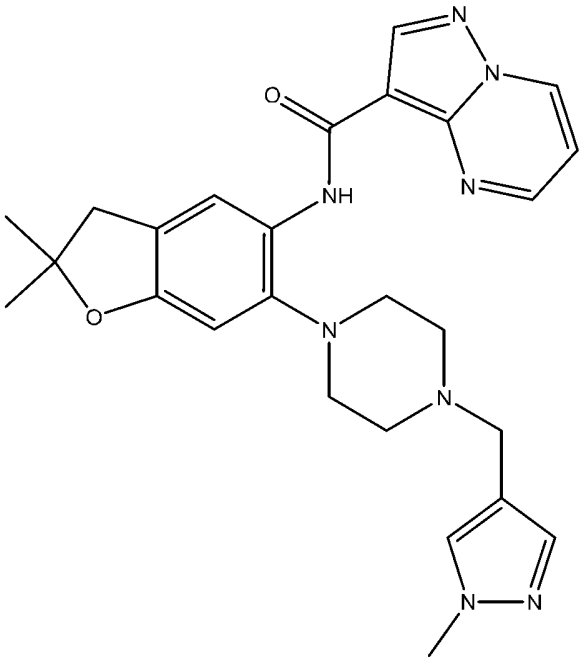
443		(R)-N-(6-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
444		(R)-N-(2-甲基-2-(2-(甲基硫基)乙基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
445		(*R*)-*N*-(6-((1-(2-胺基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

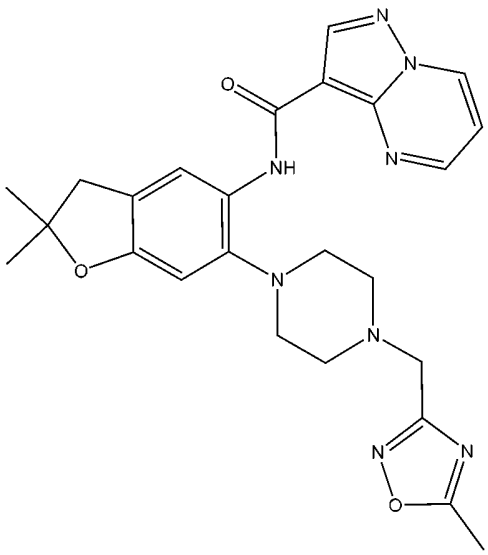
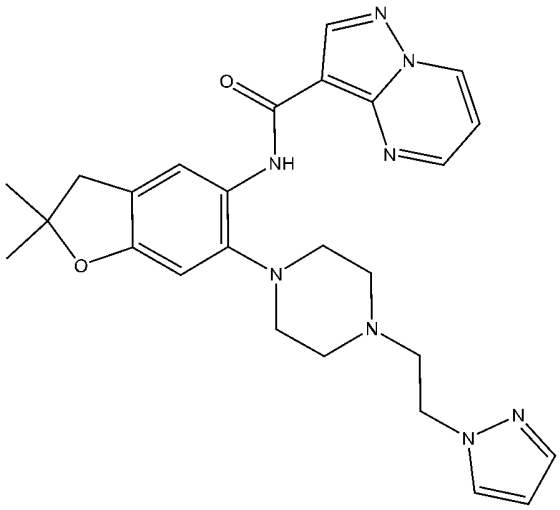
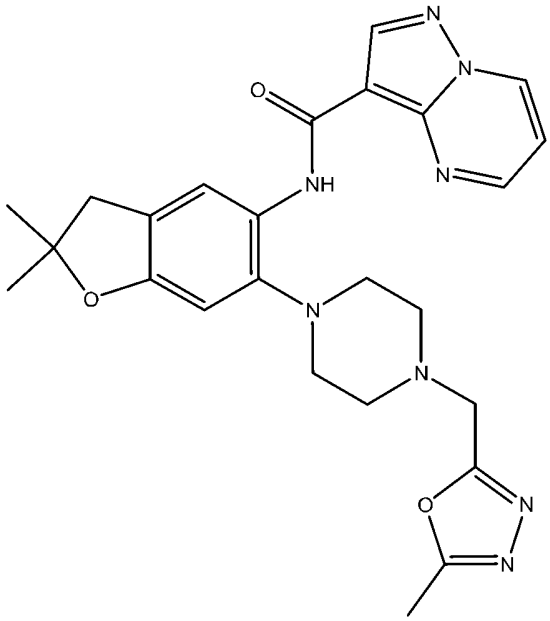
446		N-(6-((1-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
447		(*S*)-*N*-(6-((1-(2-胺基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

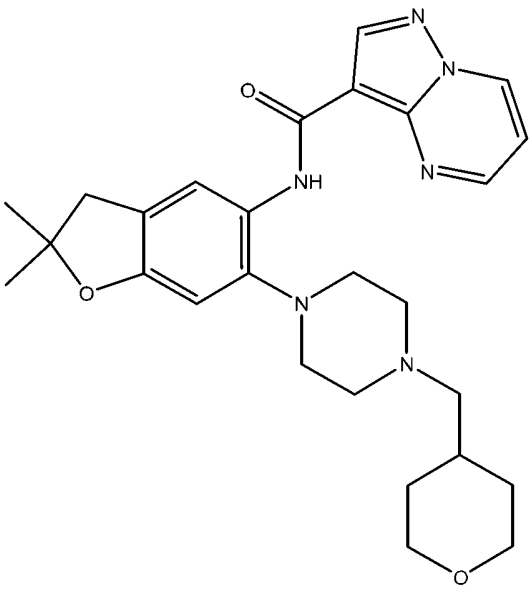
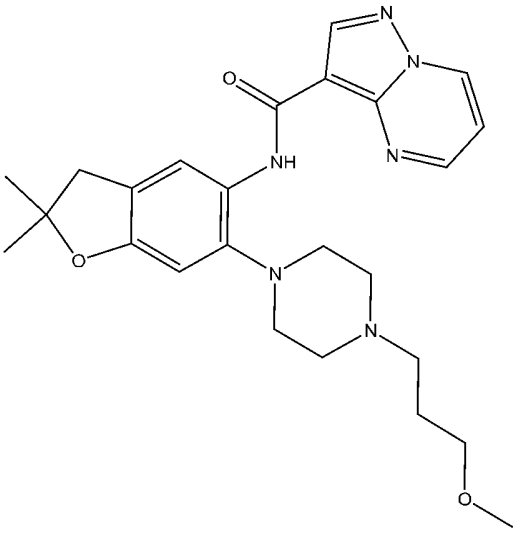
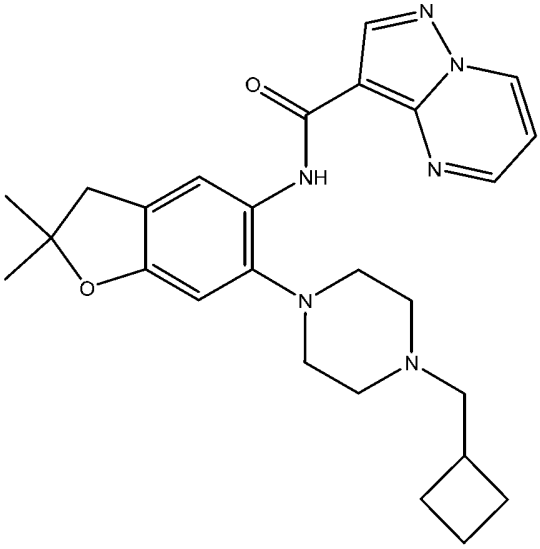
448		*N*-(6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
449		*N*-(2-(((2R,5R)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
450		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(甲基磺醯基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
451		5-(((1*R*,2*S*)-2-胺基環己基)胺基)-N-(6-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

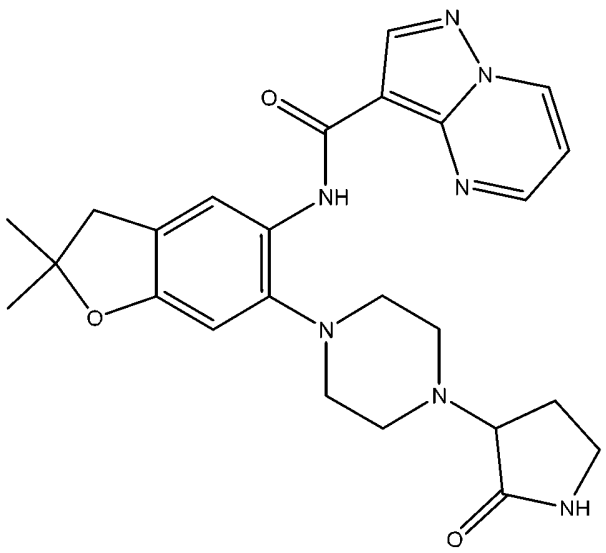
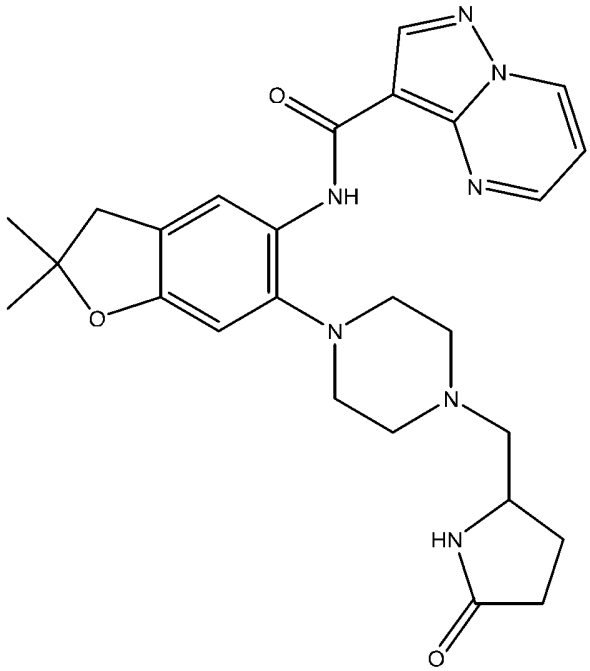
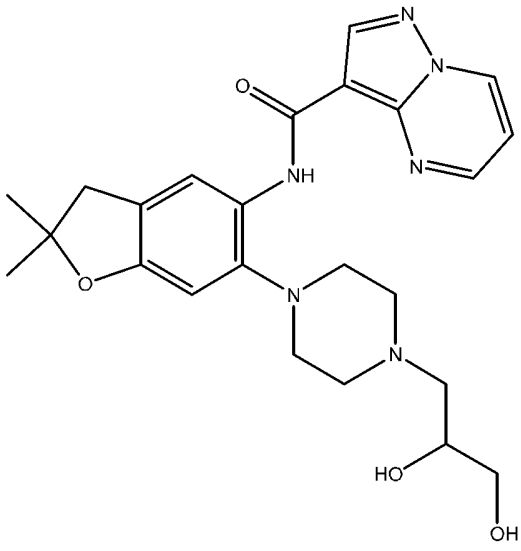
452		*N*-(6-胺甲醯基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
453		*N*-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
454		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(甲基硫基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
455		*N*-(6-(4-(3-胺基-3-側氧基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

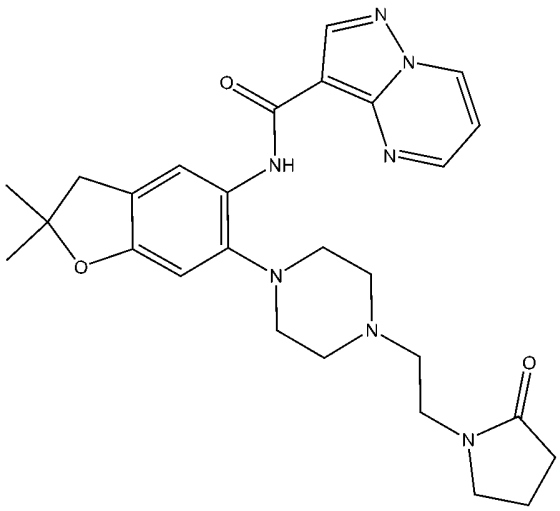
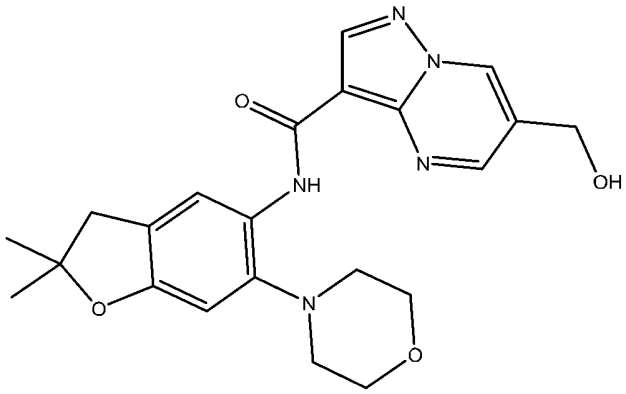
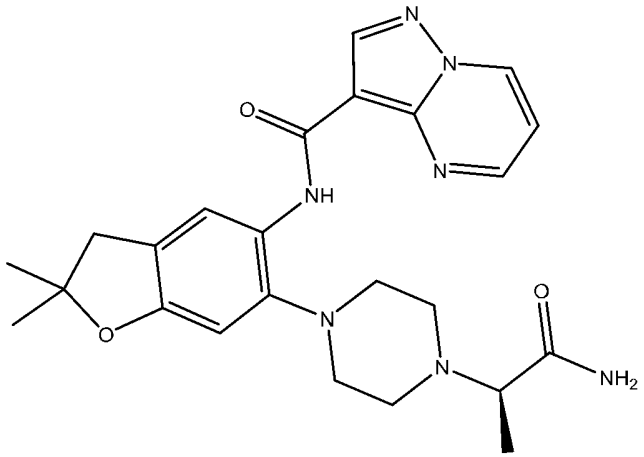
456		*N*-(6-(4-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
457		*N*-(6-(4-(2-氰基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
458		*N*-(6-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

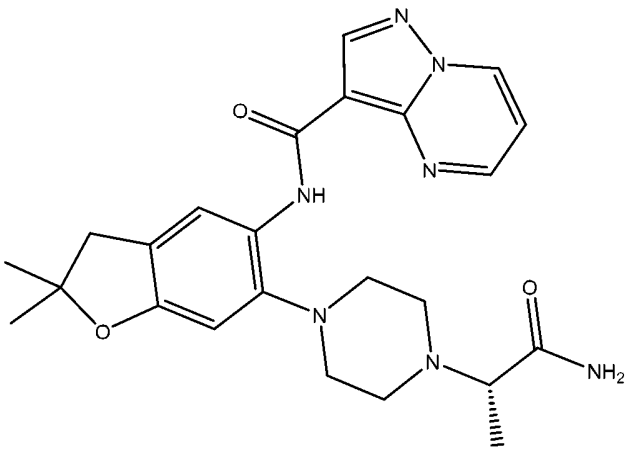
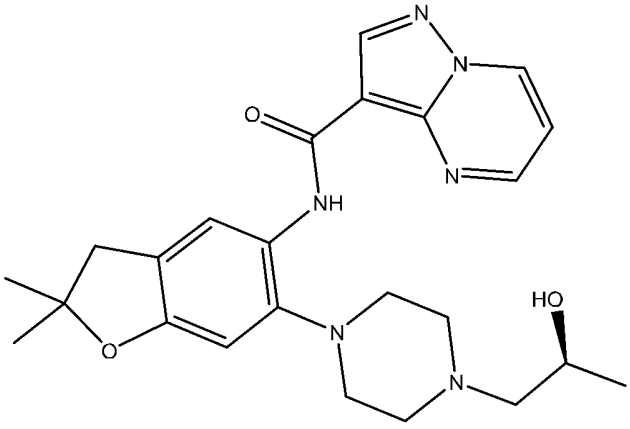
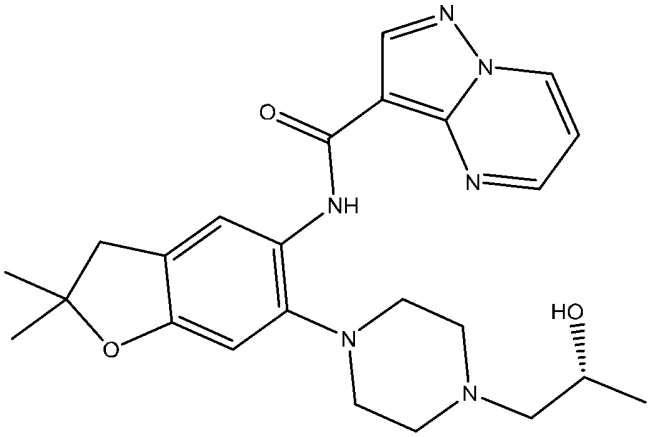
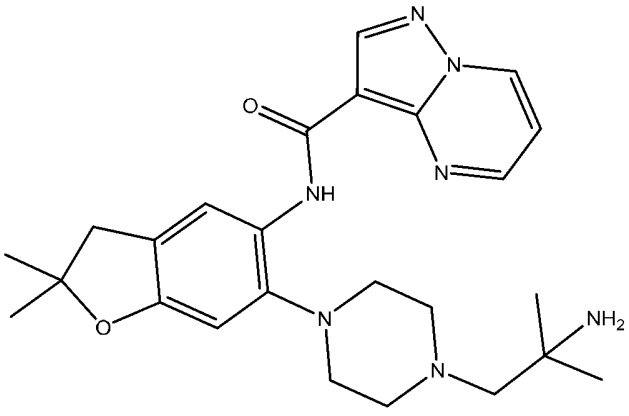
459		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
460		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

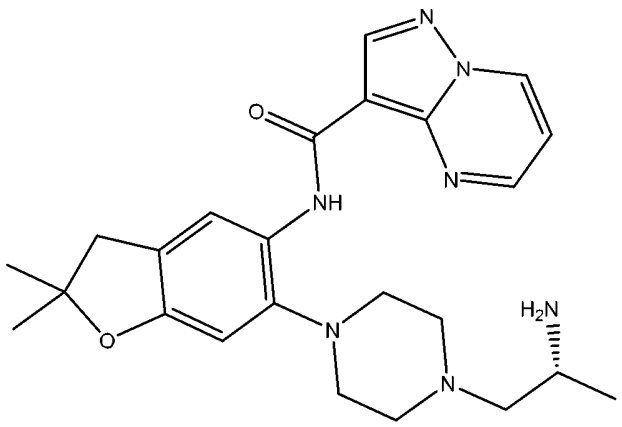
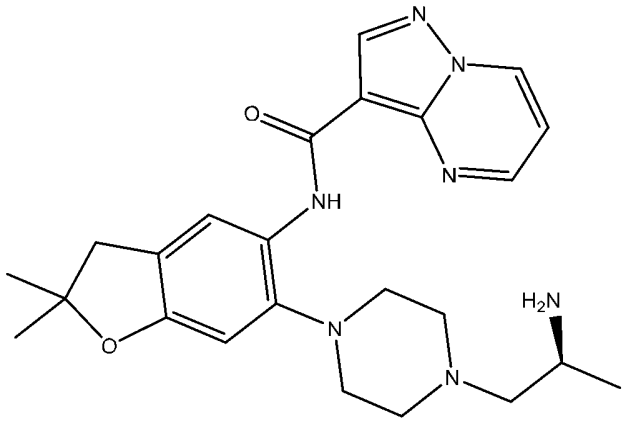
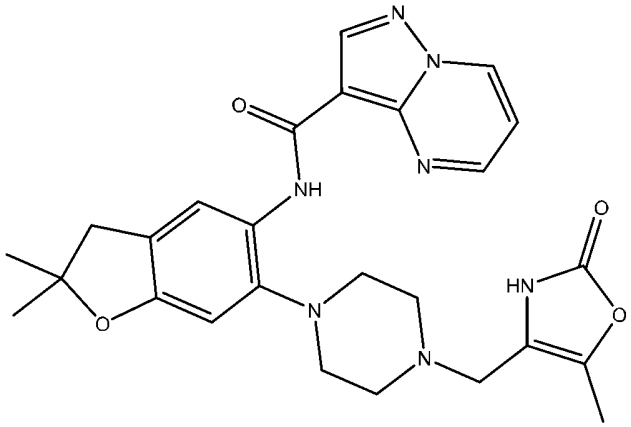
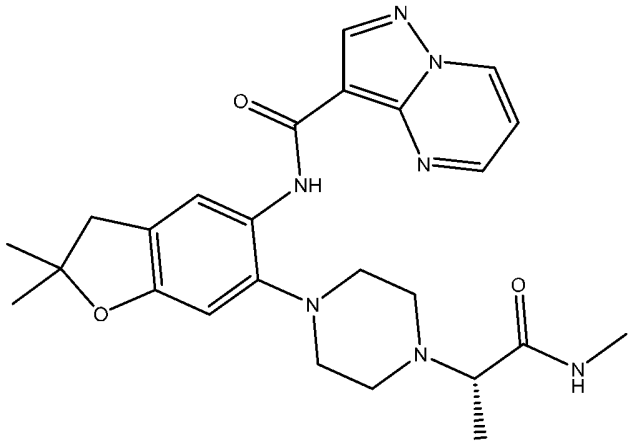
461		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
462		*N*-(6-(4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
463		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

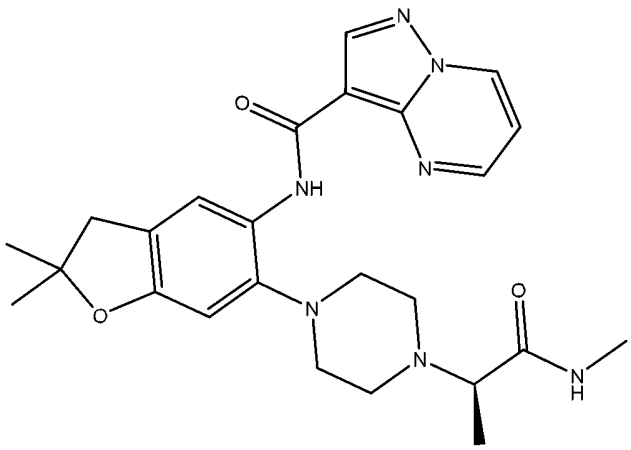
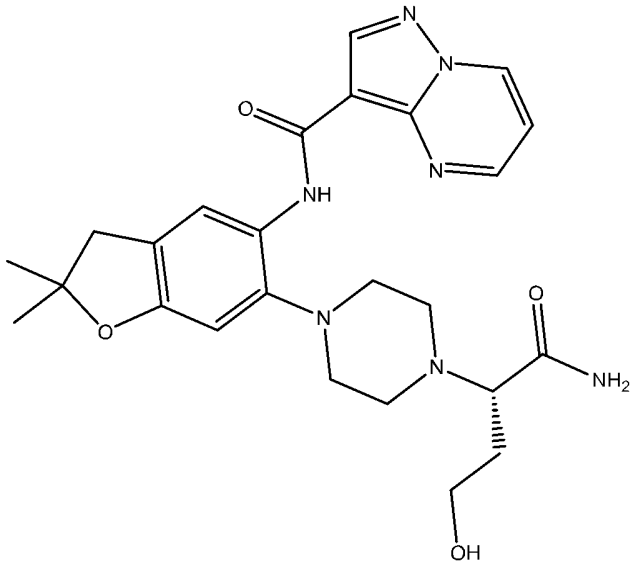
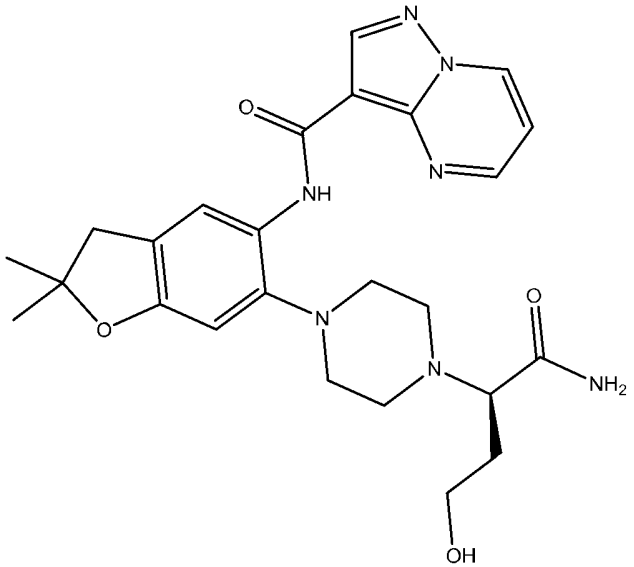
464		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
465		*N*-(6-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
466		*N*-(6-(4-(環丁基甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

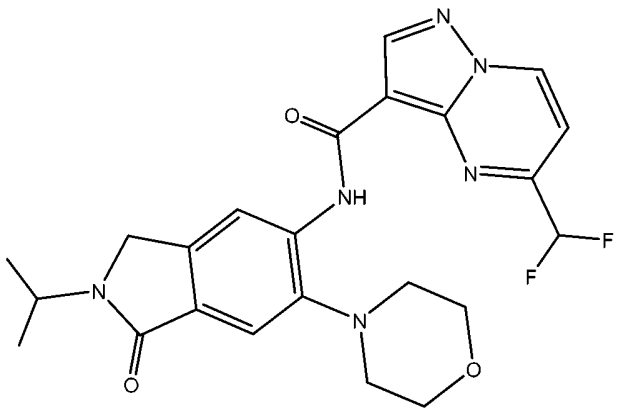
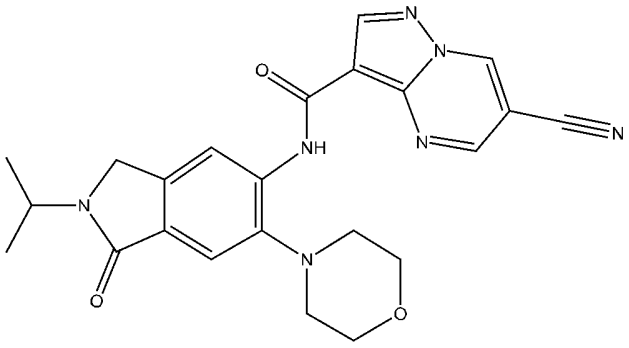
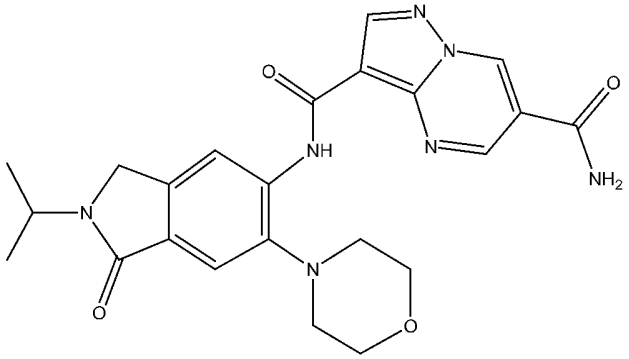
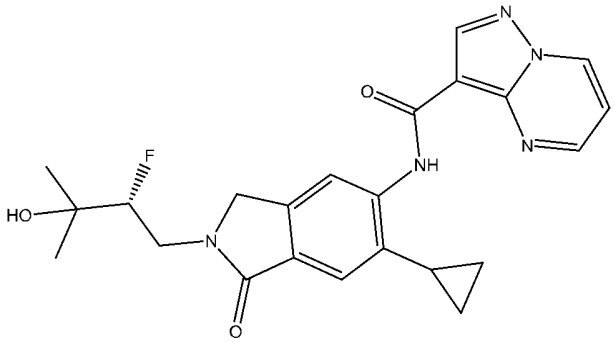
467		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
468		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
469		*N*-(6-(4-(2,3-二羥基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

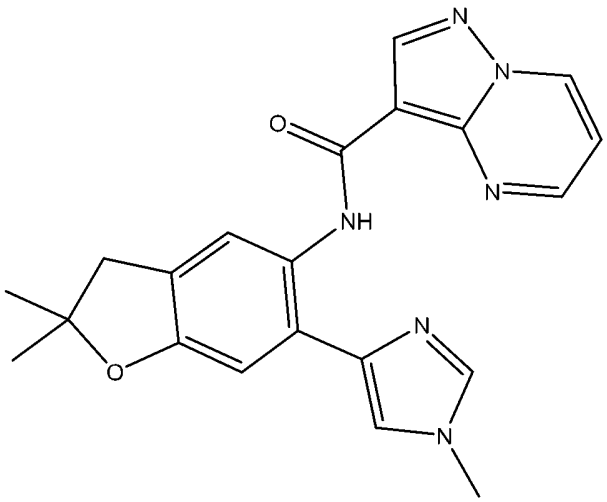
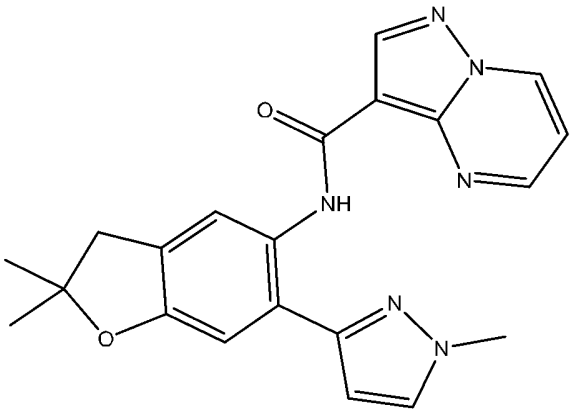
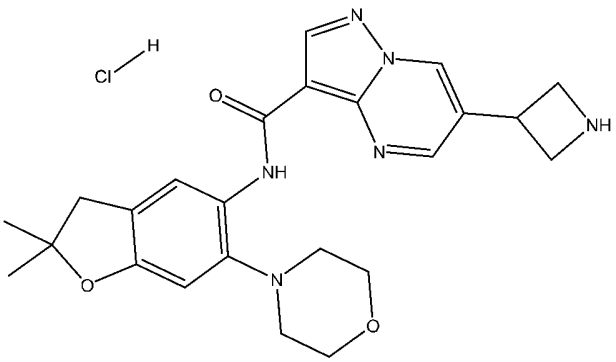
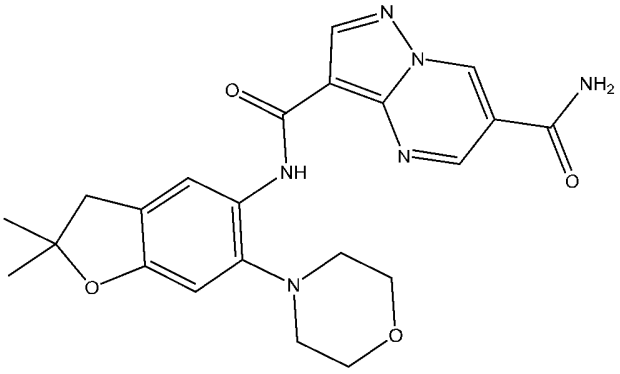
470		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
471		*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
472		(*R*)-*N*-(6-(4-(1-胺基-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

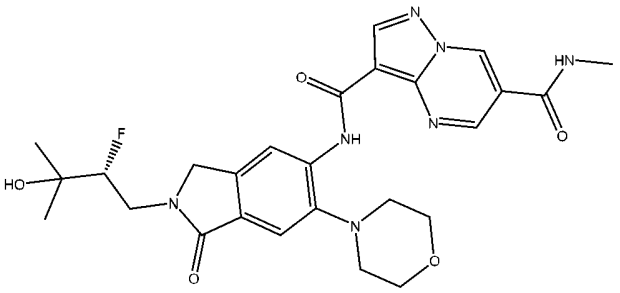
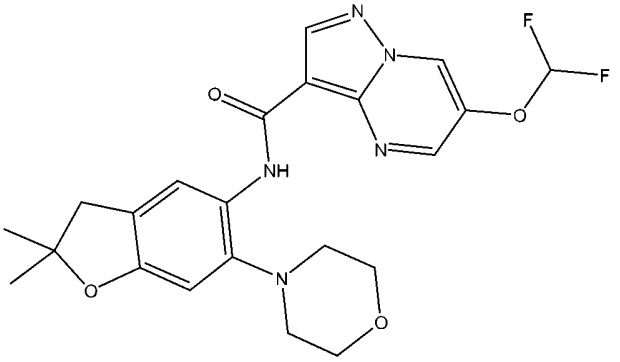
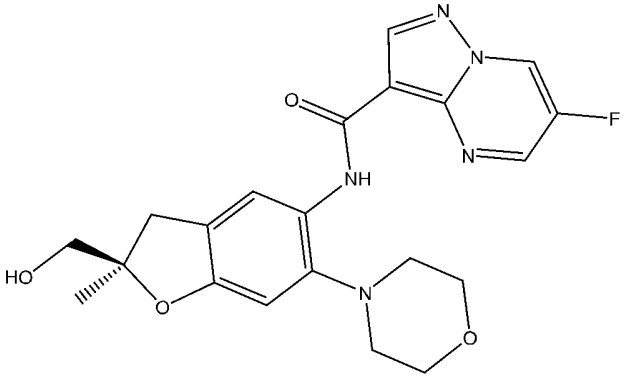
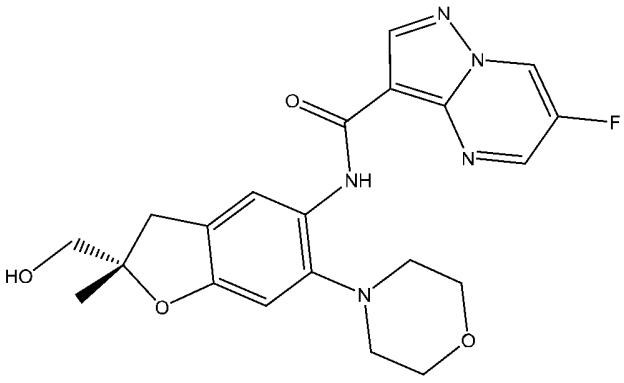
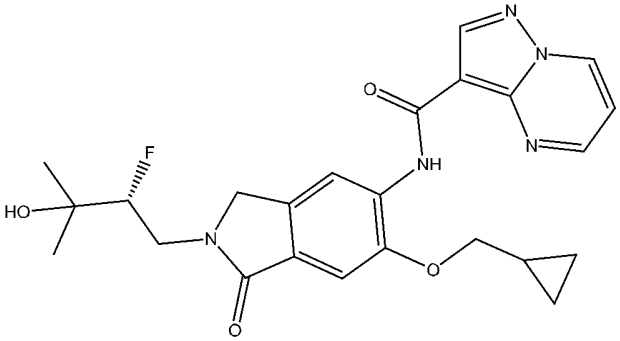
473		(*S*)-*N*-(6-(4-(1-胺基-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
474		(*S*)-*N*-(6-(4-(2-羥基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
475		(*R*)-*N*-(6-(4-(2-羥基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
476		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

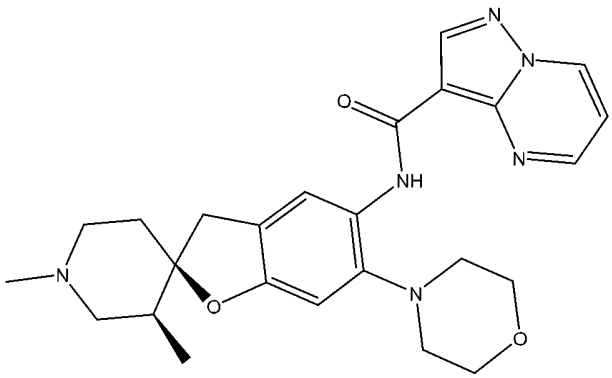
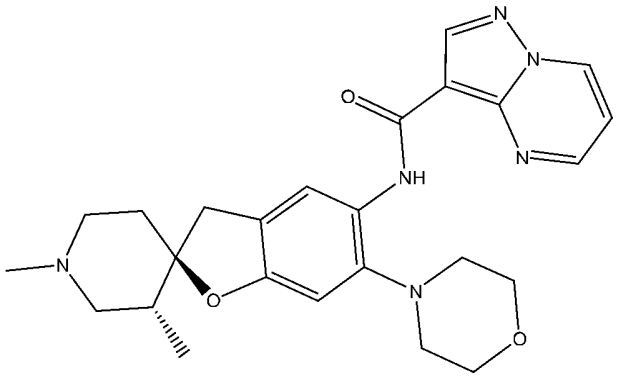
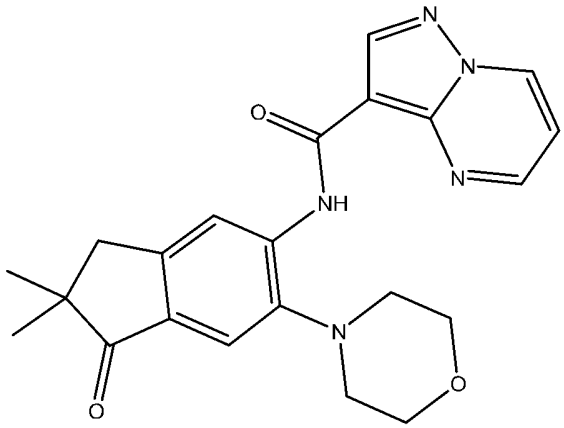
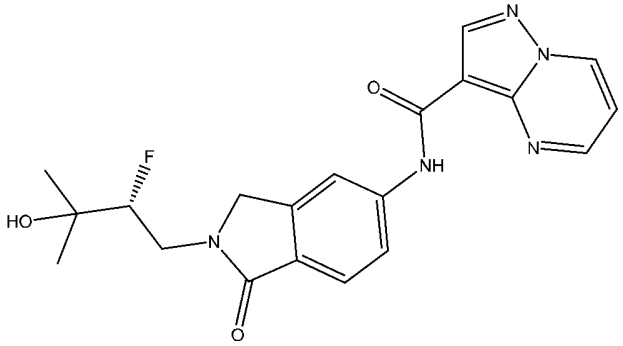
477		(*R*)-*N*-(6-(4-(2-胺基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
478		(*S*)-*N*-(6-(4-(2-胺基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
479		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((5-甲基-2-側氧基-2,3-二氫噁唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
480		(*S*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(1-(甲基胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

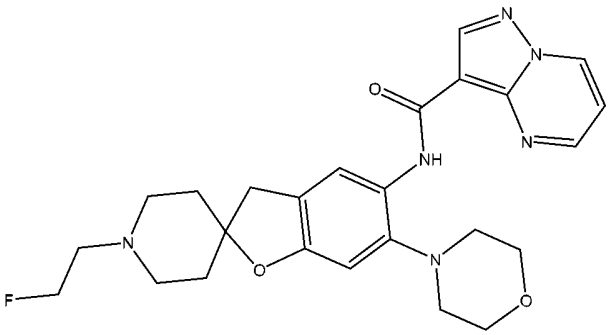
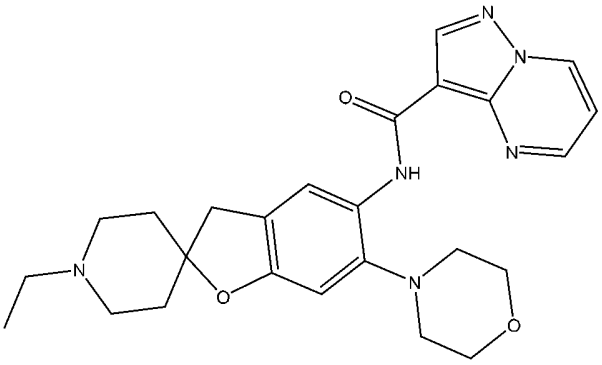
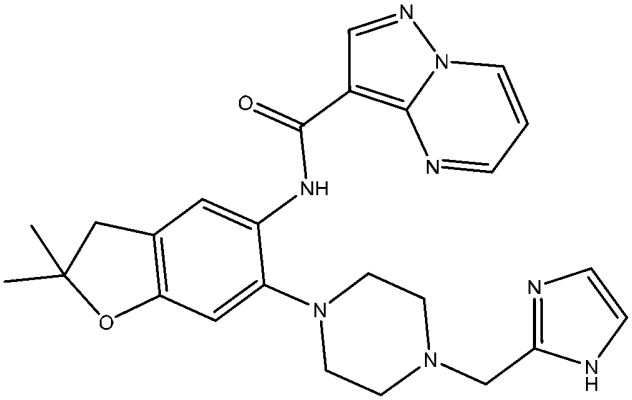
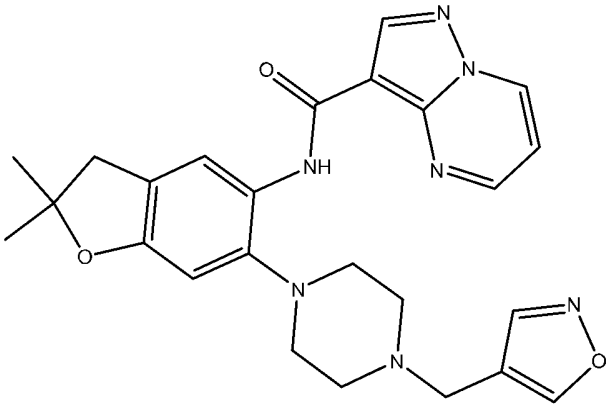
481		(*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(1-(甲基胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
482		(*S*)-*N*-(6-(4-(1-胺基-4-羥基-1-側氧基丁烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
483		(*R*)-*N*-(6-(4-(1-胺基-4-羥基-1-側氧基丁烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

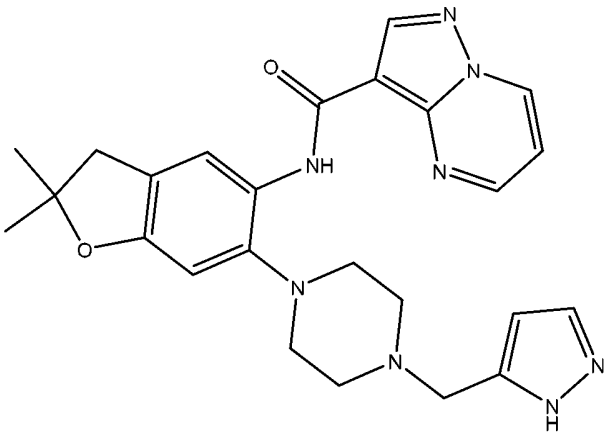
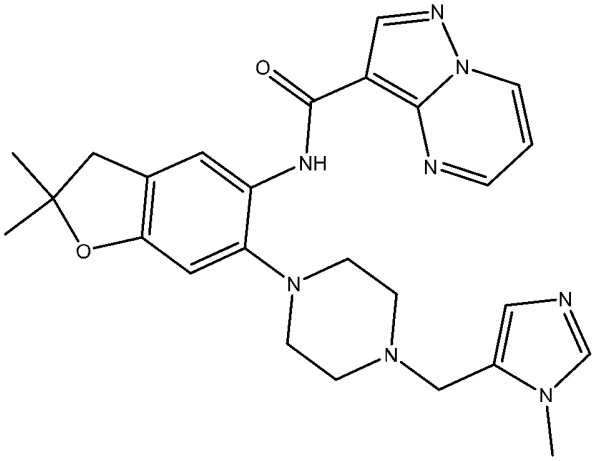
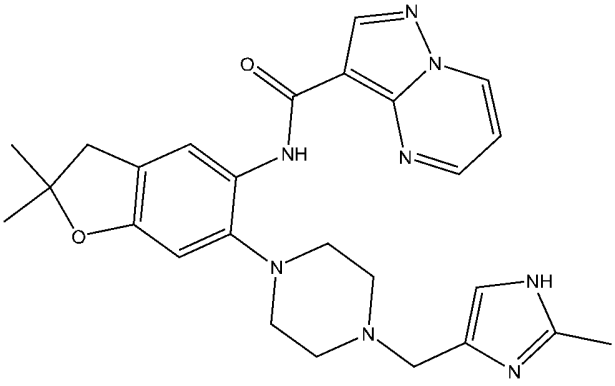
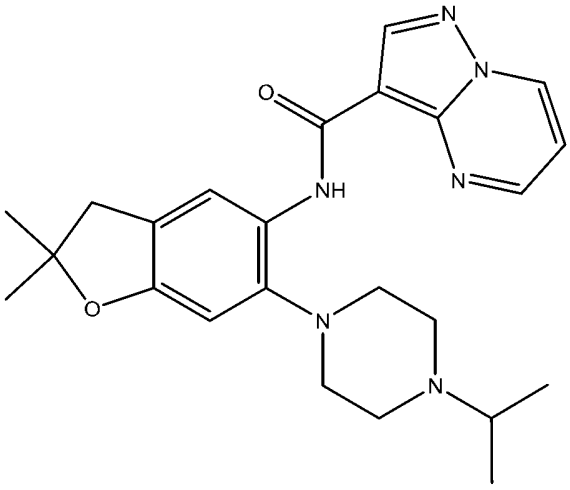
484		5-(二氟甲基)-*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
485		6-氰基-*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
486		N^3-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺
487		(*R*)-*N*-(6-環丙基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

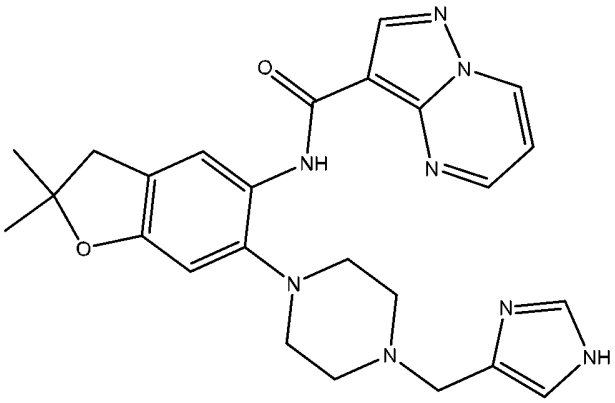
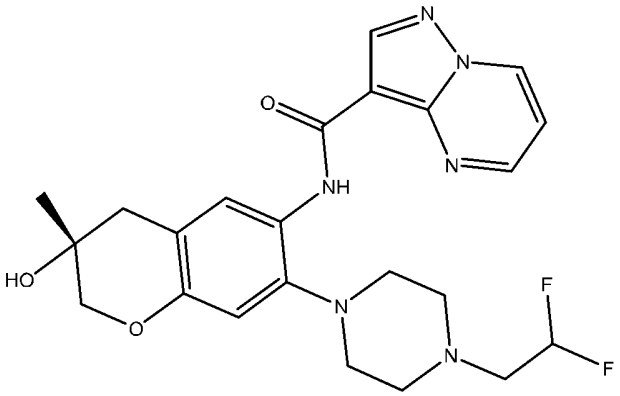
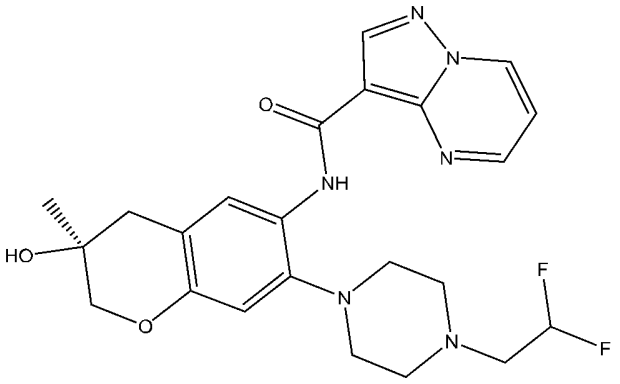
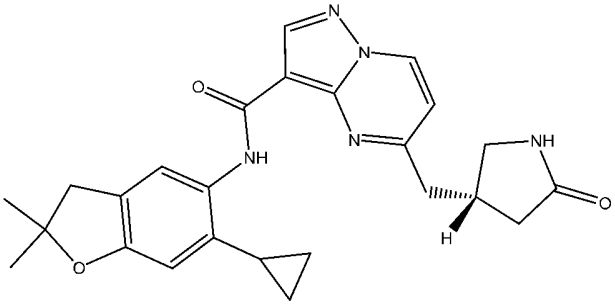
488		*N*-(2,2-二甲基-6-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
489		*N*-(2,2-二甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
490		6-(氮雜環丁烷-3-基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺鹽酸鹽
491		N^3-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺

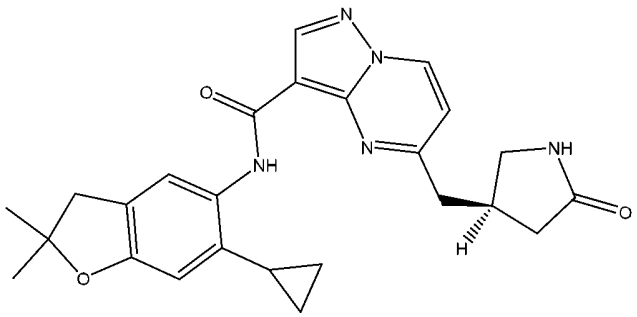
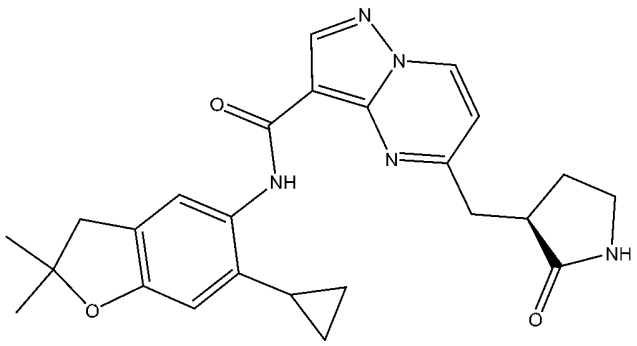
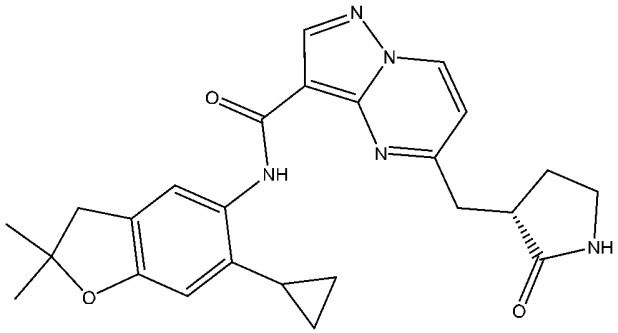
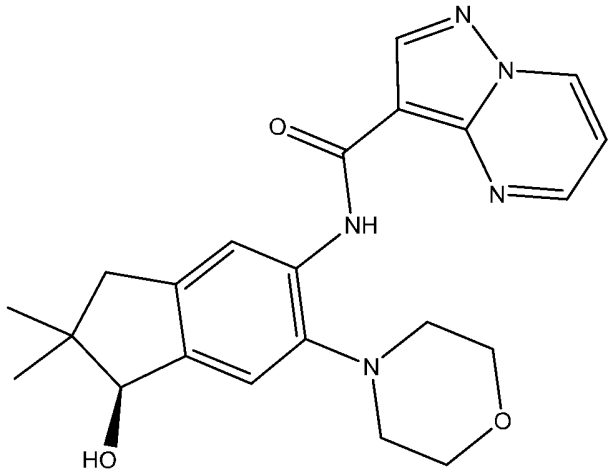
492		(*R*)-N^3-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-N^6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺
493		6-(二氟甲氧基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
494		(*R*)-6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
495		(*S*)-6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
496		(*R*)-*N*-(6-(環丙基甲氧基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

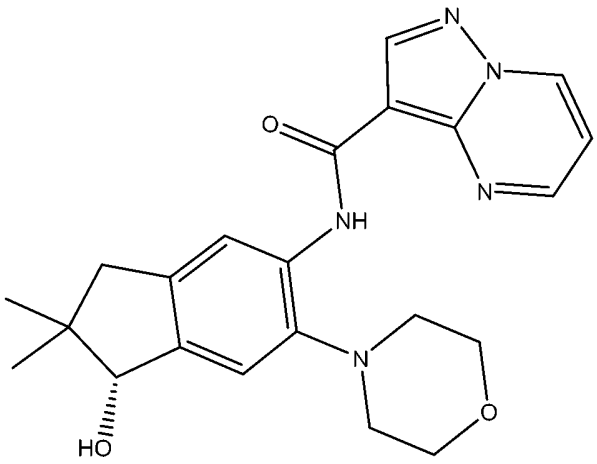
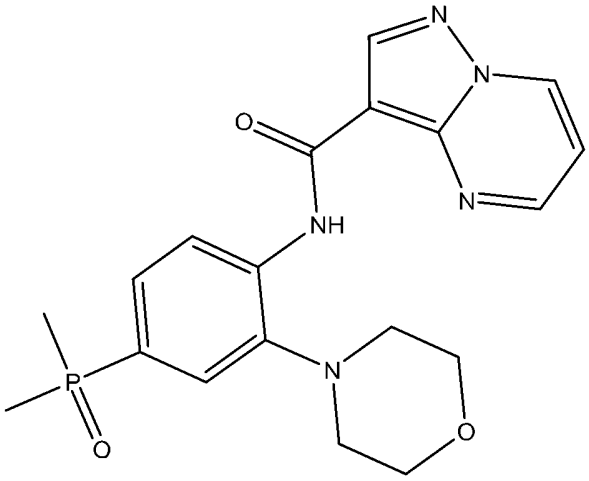
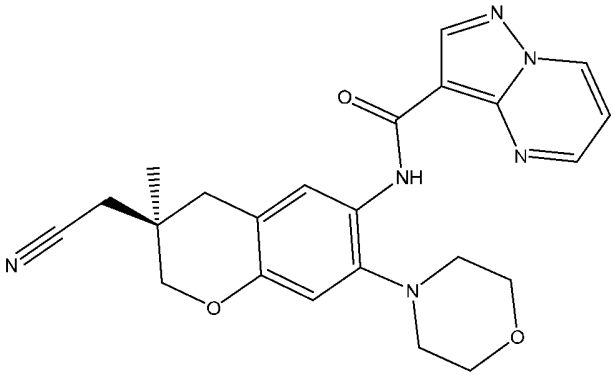
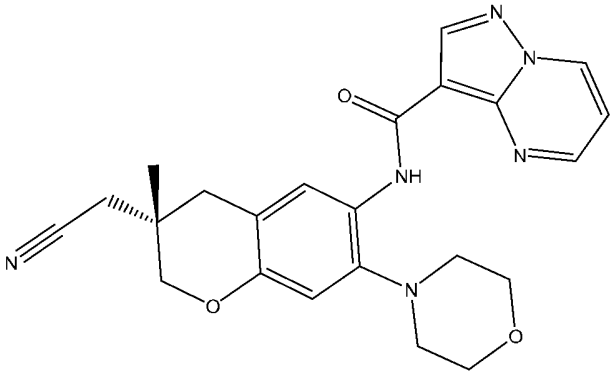
497		*N*-((2*R*,3'*S*)-1',3'-二甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
498		*N*-((2*R*,3'*R*)-1',3'-二甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
499		*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
500		(*R*)-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

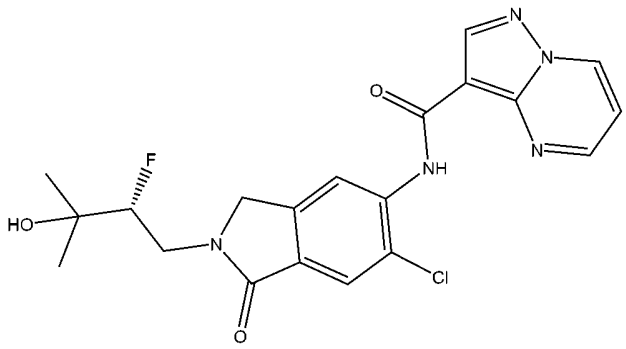
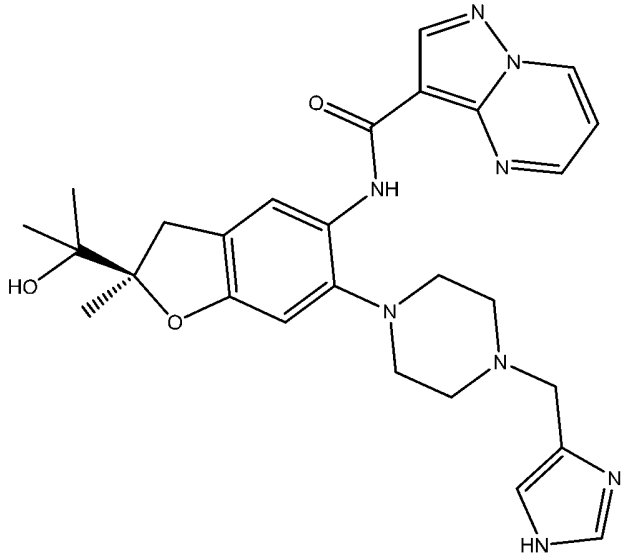
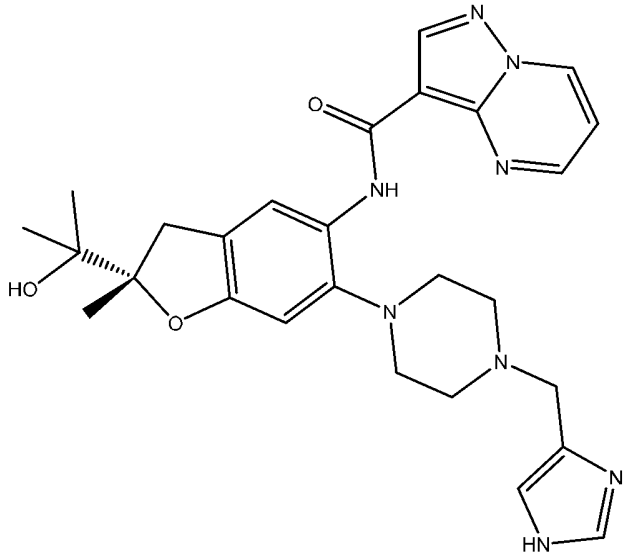
501		*N*-(1'-(2-氟乙基)-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
502		*N*-(1'-乙基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
503		*N*-(6-(4-((1H-咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
504		*N*-(6-(4-(異噁唑-4-基甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

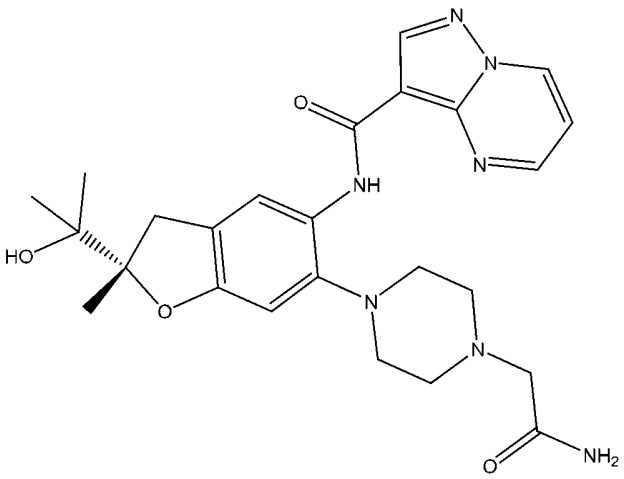
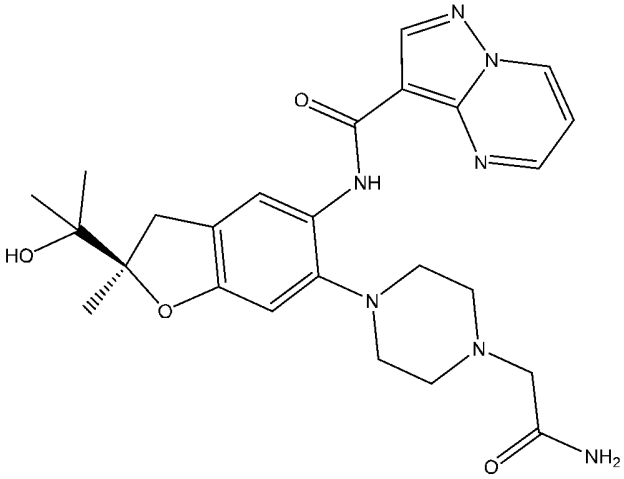
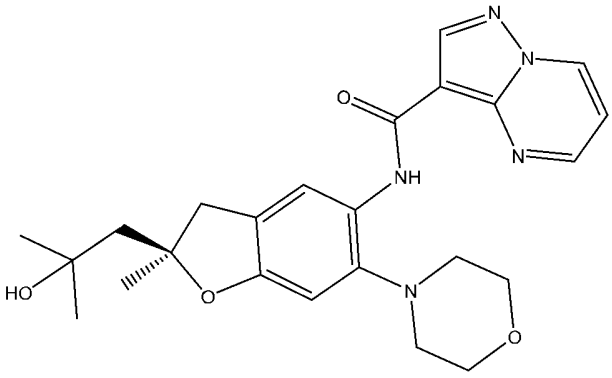
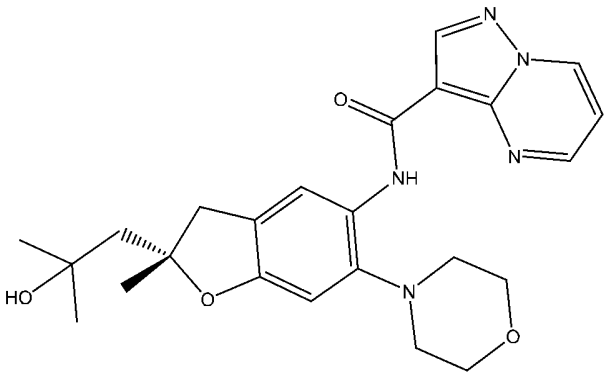
505		*N*-(6-(4-((1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
506		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
507		*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
508		*N*-(6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

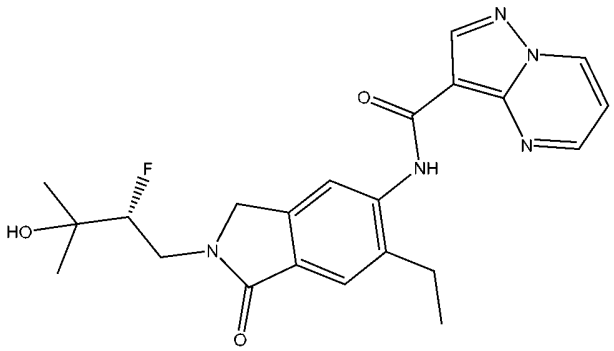
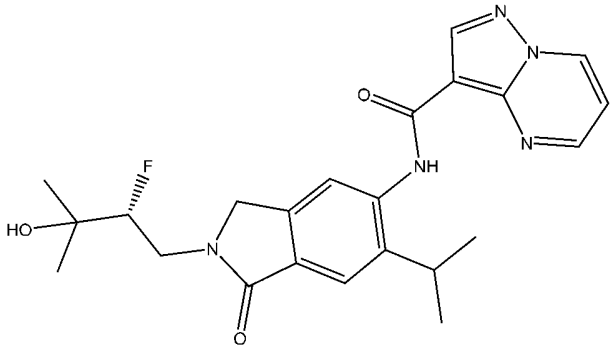
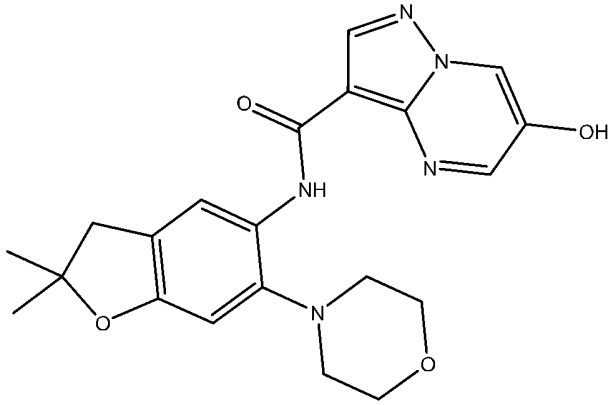
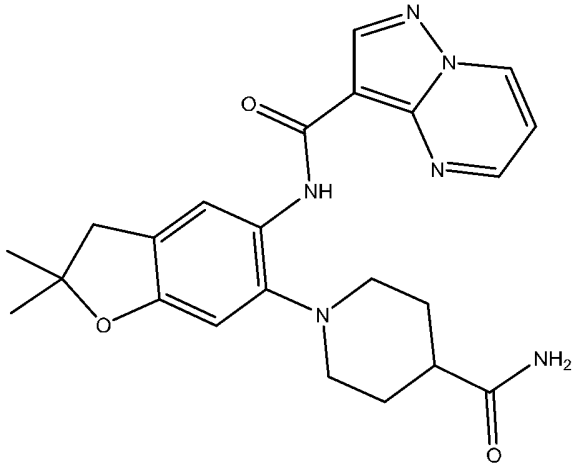
509		*N*-(6-(4-((1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
510		(*R*)-*N*-(7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
511		(*S*)-*N*-(7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
512		(*S*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

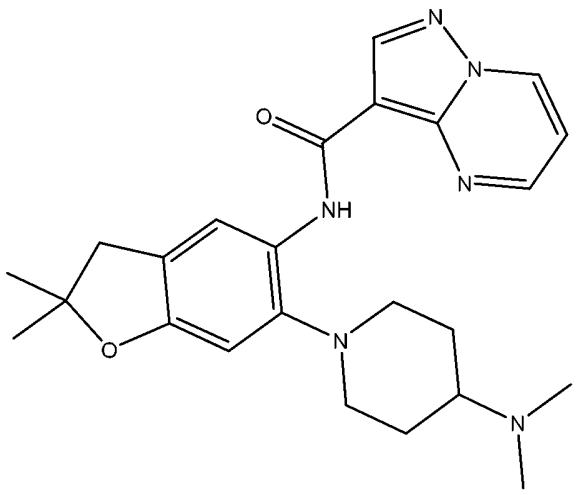
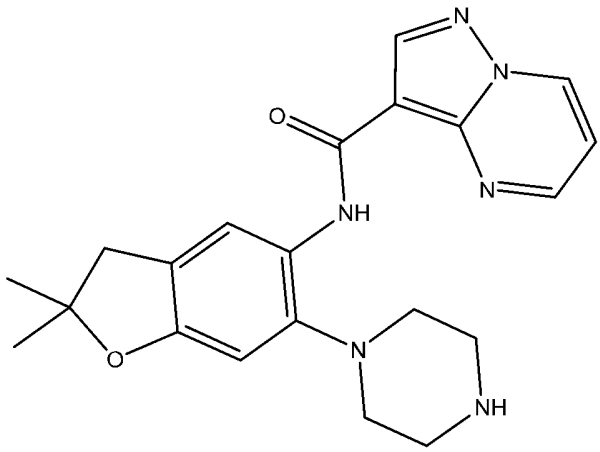
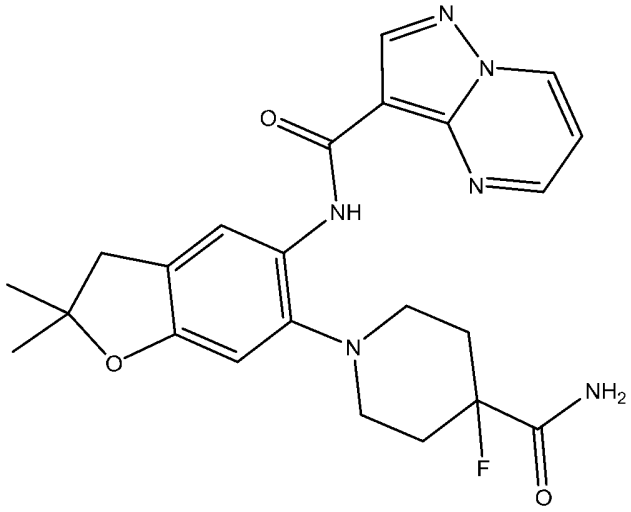
513		(*R*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
514		(*R*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
515		(*S*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
516		(*S*)-*N*-(1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

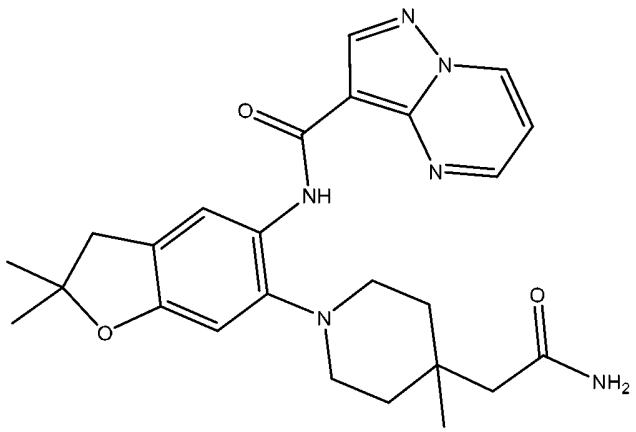
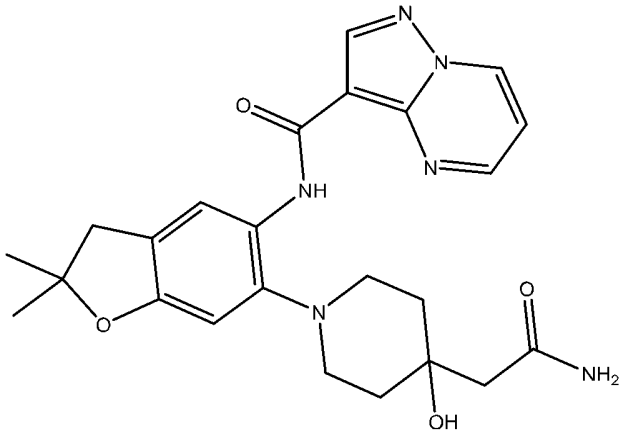
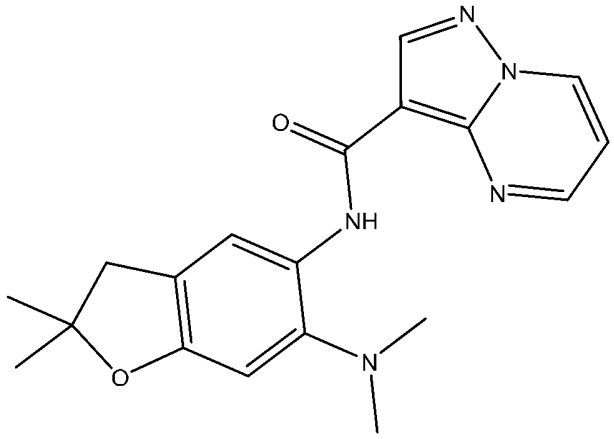
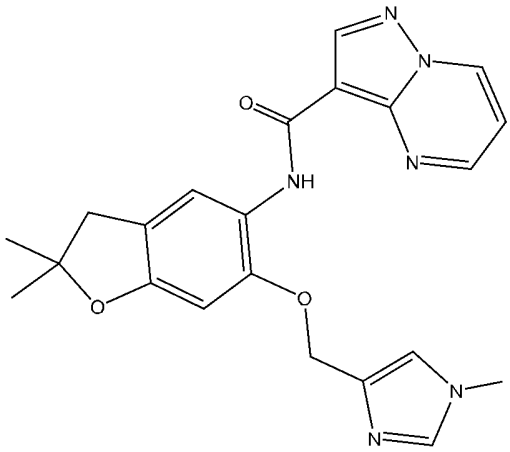
517		(*R*)-*N*-(1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
518		*N*-(4-(二甲基磷醯基)-2-嗎啉基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
519		(*R*)-*N*-(3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
520		(*S*)-*N*-(3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

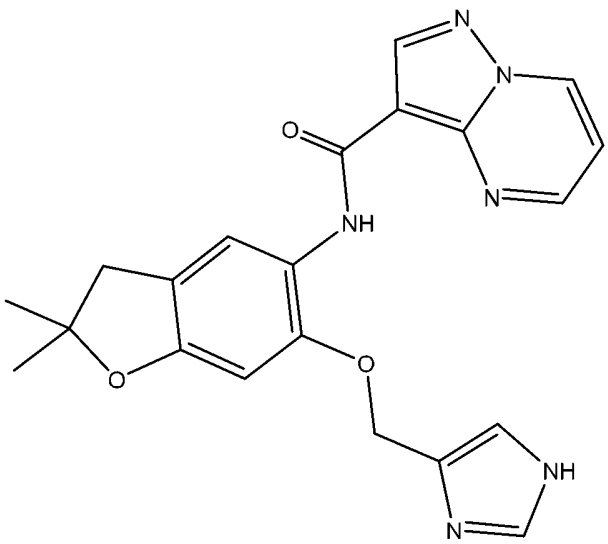
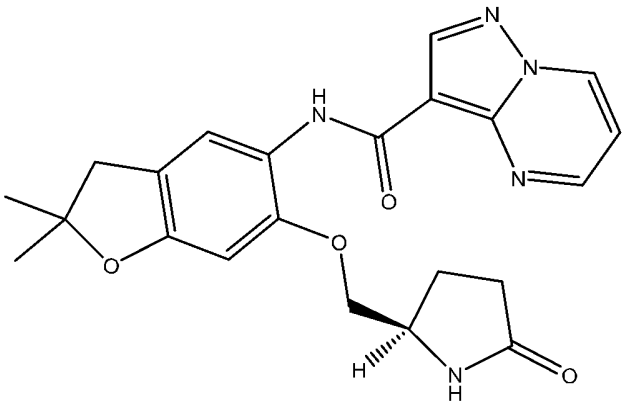
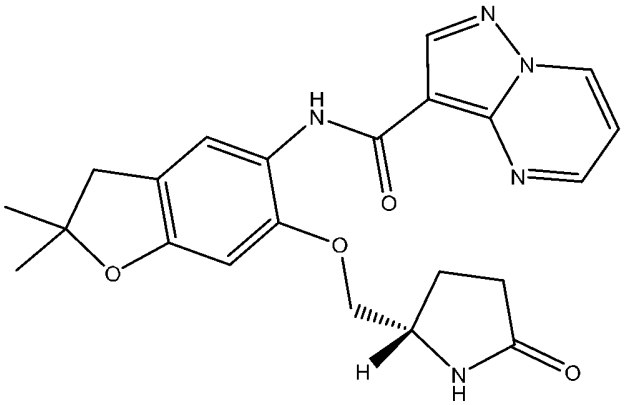
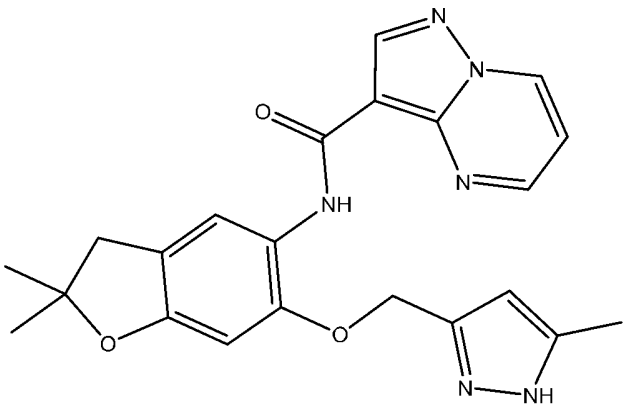
521		(*R*)-*N*-(6-氯-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
522		(*R*)-*N*-(6-(4-((1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
523		(*S*)-*N*-(6-(4-((1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

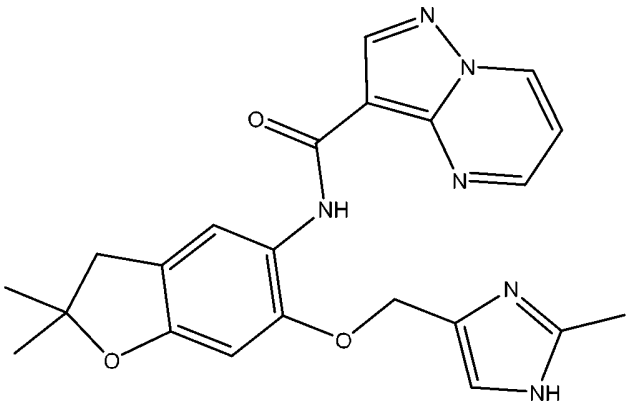
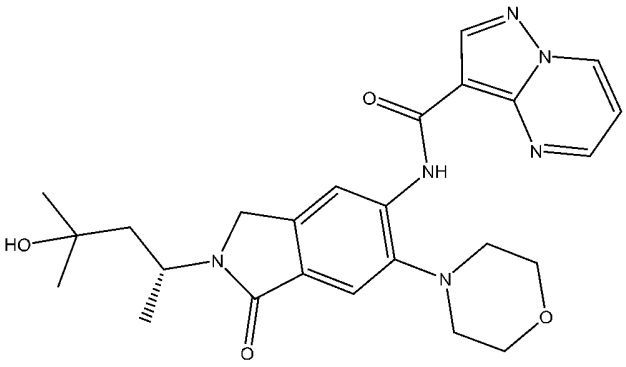
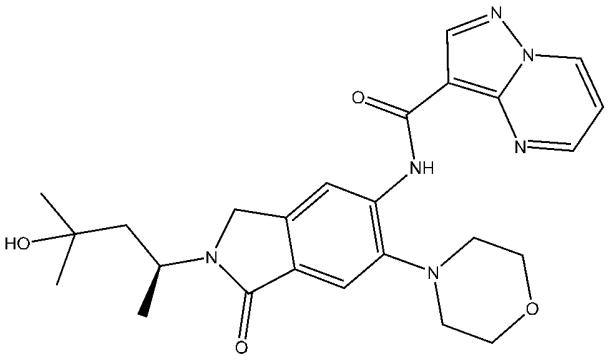
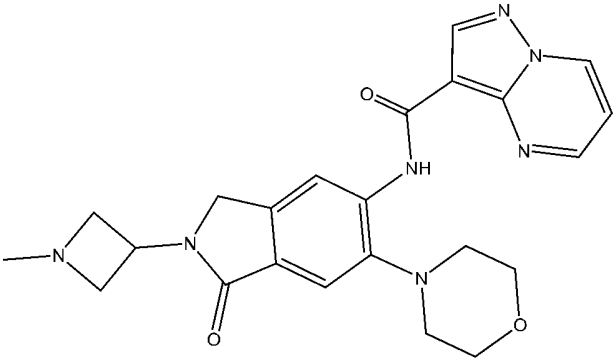
524		(*S*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
525		(*R*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
526		(*R*)-*N*-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
527		(*S*)-*N*-(2-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

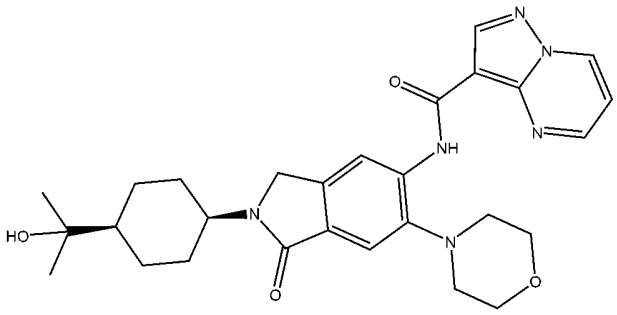
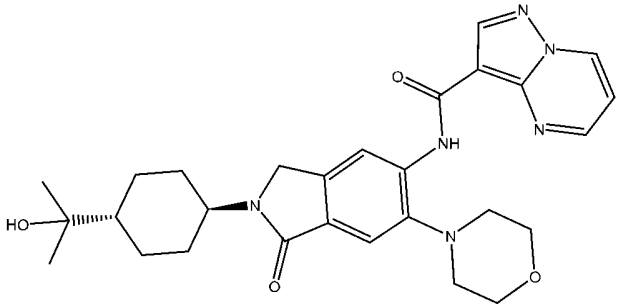
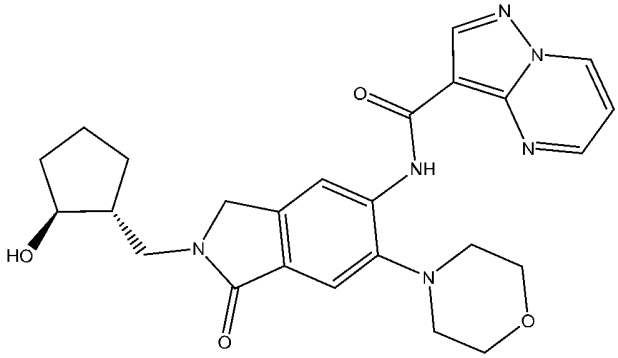
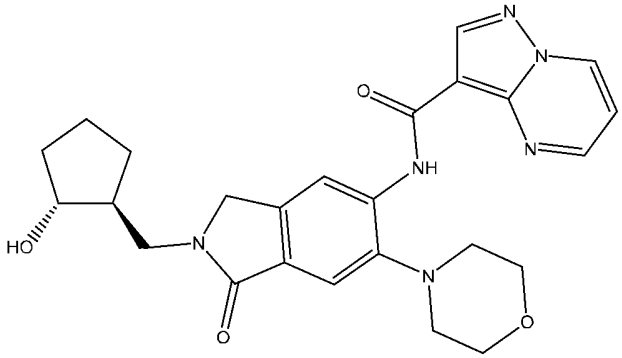
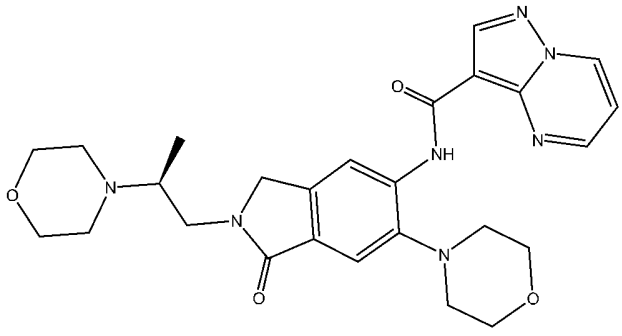
528		(*R*)-*N*-(6-乙基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
529		(*R*)-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-異丙基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
530		*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-羥基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
531		*N*-(6-(4-胺甲醯基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

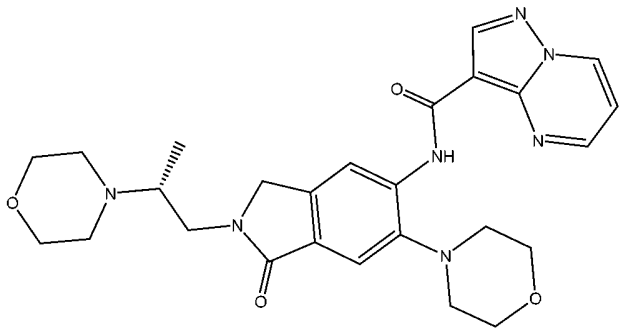
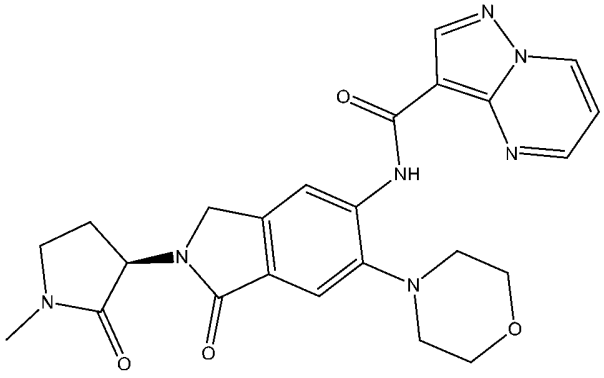
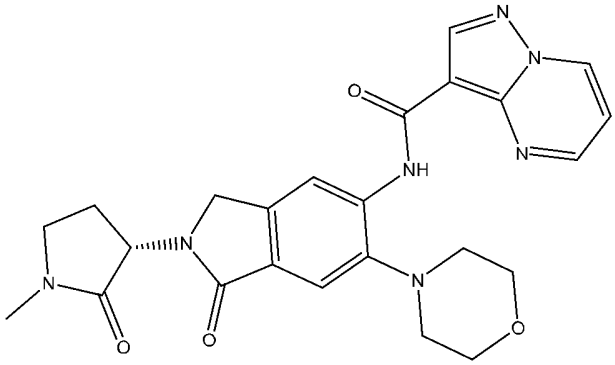
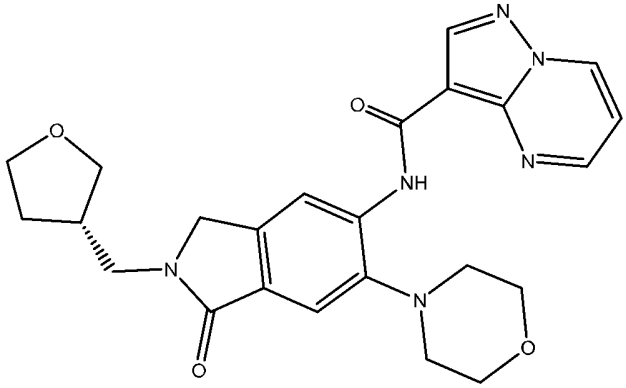
532		*N*-(6-(4-(二甲胺基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
533		*N*-(2,2-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
534		*N*-(6-(4-胺甲醯基-4-氟哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

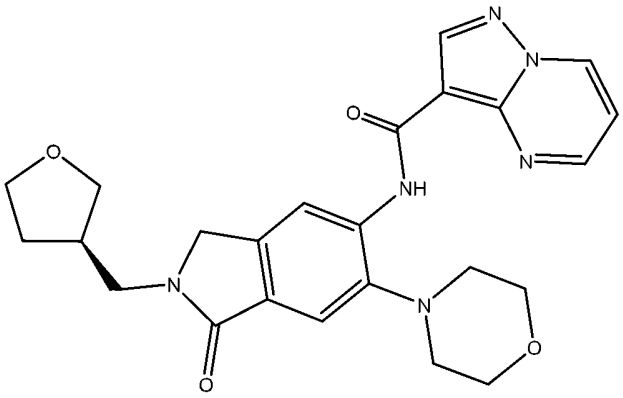
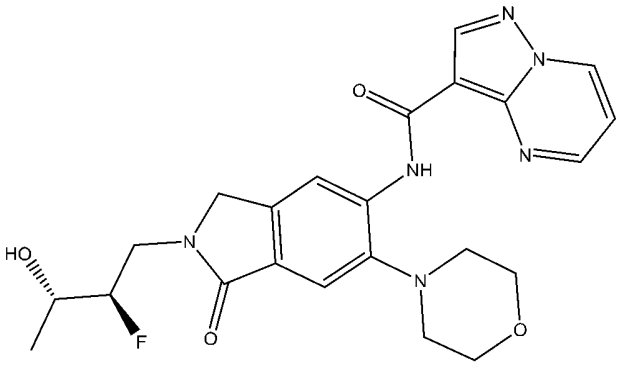
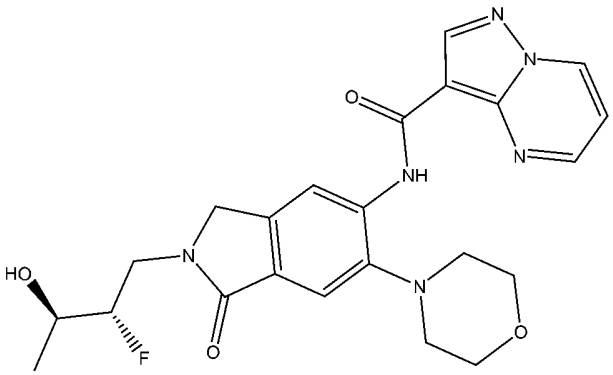
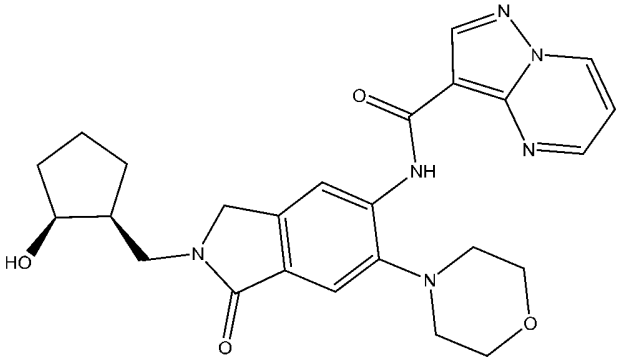
535		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-甲基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
536		*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-羥基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
537		*N*-(6-(二甲胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
538		*N*-(2,2-二甲基-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

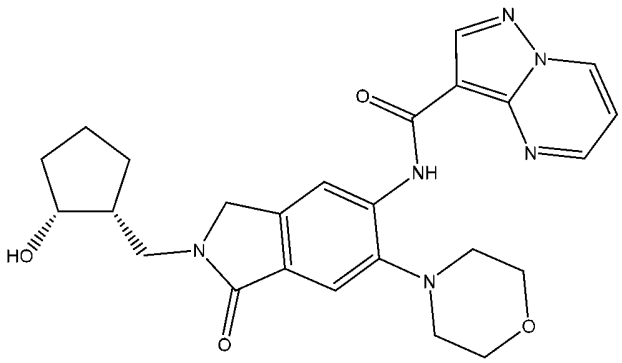
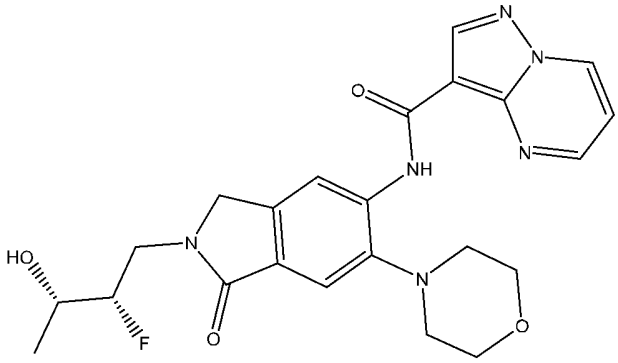
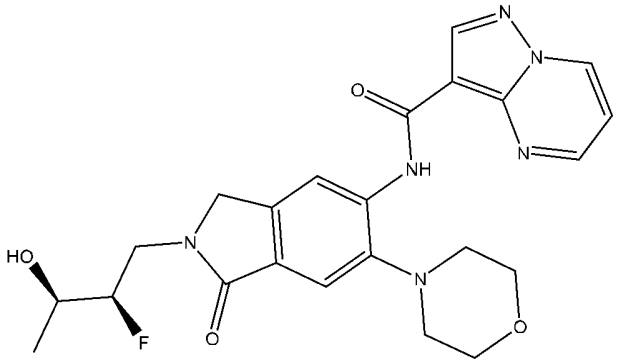
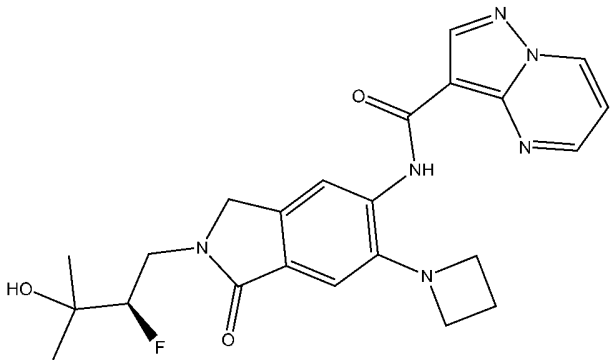
539		*N*-(6-((1H-咪唑-4-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
540		(*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
541		(*S*)-*N*-(2,2-二甲基-6-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
542		*N*-(2,2-二甲基-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

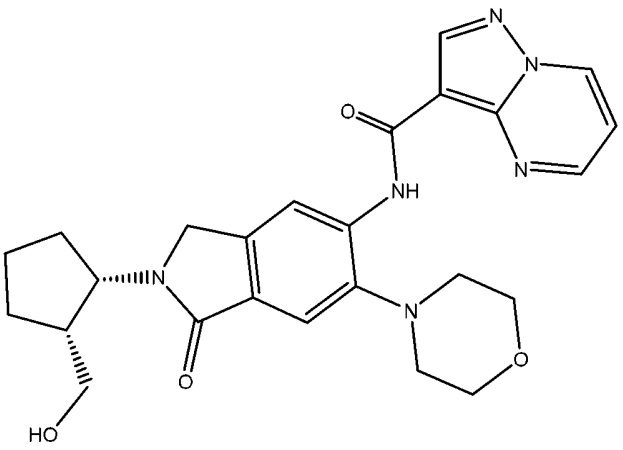
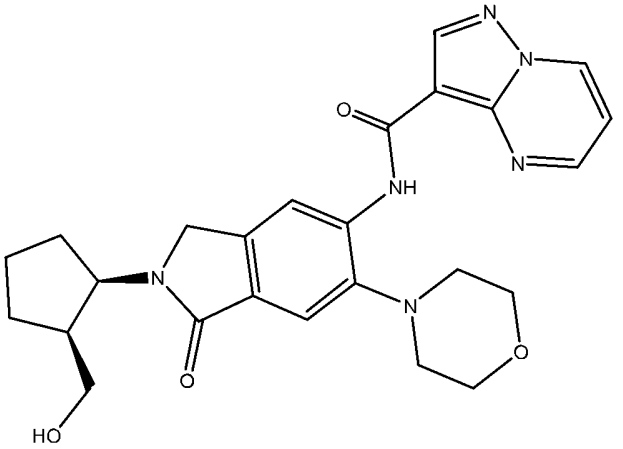
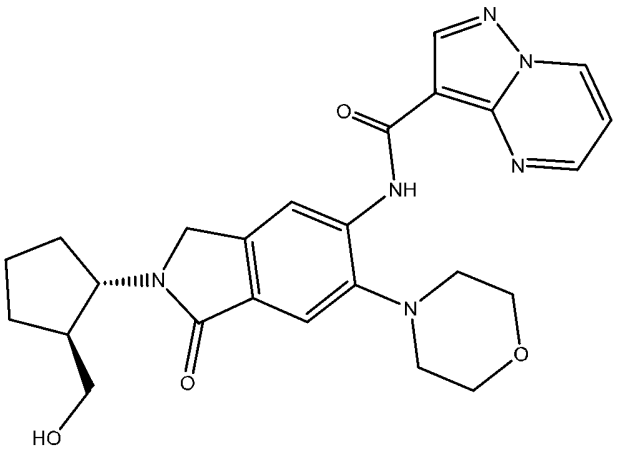
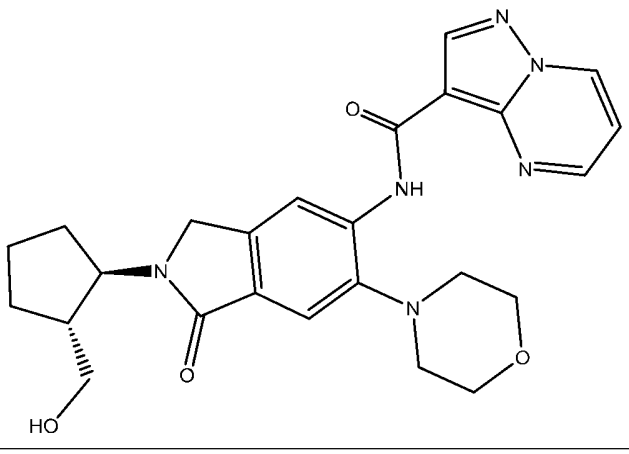
543		*N*-(2,2-二甲基-6-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
544		(*R*)-*N*-(2-(4-羥基-4-甲基戊烷-2-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
545		(*S*)-*N*-(2-(4-羥基-4-甲基戊烷-2-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
546		*N*-(2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

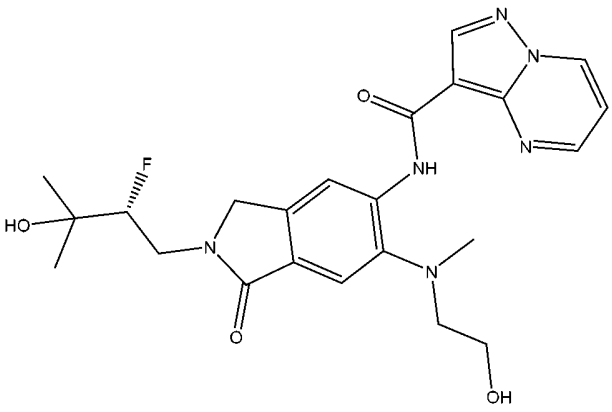
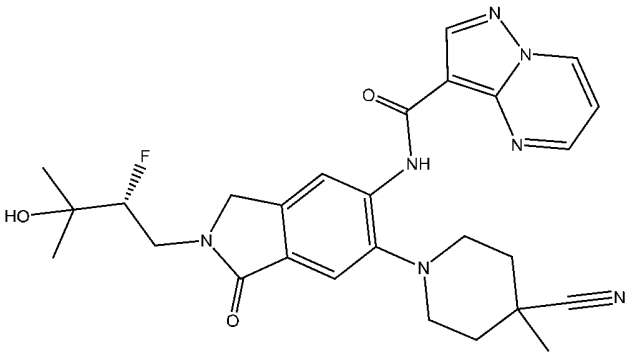
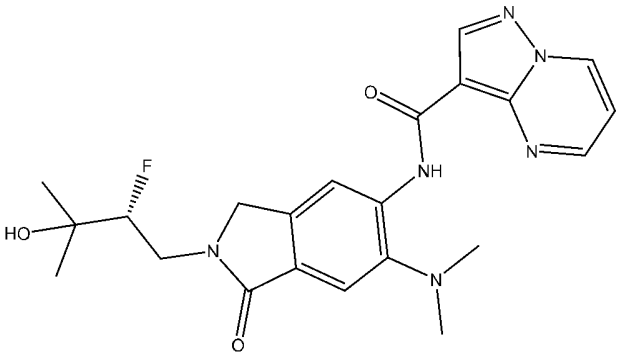
547		*N*-(2-((1S,4S)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
548		*N*-(2-((1R,4R)-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
549		*N*-(2-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
550		*N*-(2-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
551		(*S*)-*N*-(6-嗎啉基-2-(2-嗎啉基丙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

552		(*R*)-*N*-(6-嗎啉基-2-(2-嗎啉基丙基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
553		(*R*)-*N*-(2-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
554		(*S*)-*N*-(2-(1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
555		(*S*)-*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-((四氫呋喃-3-基)甲基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

556		(*R*)-*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-((四氫呋喃-3-基)甲基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
557		*N*-(2-((2*R*,3*S*)-2-氟-3-羥基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
558		*N*-(2-((2*S*,3*R*)-2-氟-3-羥基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
559		*N*-(2-(((1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

560		*N*-(2-(((1*R*,2*R*)-2-羥基環戊基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
561		*N*-(2-((2*S*,3*S*)-2-氟-3-羥基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
562		*N*-(2-((2*R*,3*R*)-2-氟-3-羥基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
563		(*R*)-*N*-(6-(氮雜環丁烷-1-基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

564		*N*-(2-((1*S*,2*R*)-2-(羥基甲基)環戊基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
565		*N*-(2-((1*R*,2*S*)-2-(羥基甲基)環戊基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
566		*N*-(2-((1*S*,2*S*)-2-(羥基甲基)環戊基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
567		*N*-(2-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環戊基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

568		(*R*)-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
569		(*R*)-*N*-(6-(4-氰基-4-甲基哌啶-1-基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺
570		(*R*)-*N*-(6-(二甲胺基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

IRAK4抑制劑之合成

本發明之化合物可藉由下文展示及描述之例示性合成反應流程中描繪的多種方法製造。用於製備此等化合物之起始物質及試劑一般可得自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Co.，或者藉由熟習此項技術者已知之方法根據諸如以下之參考文獻中闡述之程序來製備：Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York，第1-21卷；R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*，第2版Wiley-VCH, New York **1999**；*Comprehensive*

Organic Synthesis, B. Trost及I. Fleming (編輯) 第1-9卷 Pergamon, Oxford, **1991**；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky及C. W. Rees (編輯) Pergamon, Oxford **1984**，第1-9卷；*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky及C. W. Rees (編輯) Pergamon, Oxford **1996**，第1-11卷；及*Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**，第1-40卷。以下合成反應流程僅僅說明可合成本發明化合物之一些方法，且此等合成反應流程可進行多種修改且熟習此項技術者參考本申請案中所含之本發明將會想起。

出於例示之目的，以下反應流程提供合成本發明化合物以及關鍵中間物之途徑。關於個別反應步驟之更詳細描述，參見以下實例部分。熟習此項技術者將瞭解可使用其他合成途徑。雖然以下流程中描繪及討論一些特定起始物質及試劑，但其他起始物質及試劑可容易取代以提供多種衍生物或反應條件。另外，藉由下述方法製備之許多化合物可按照本發明，使用熟習此項技術者熟知之習知化學進一步改質。

合成反應流程之起始物質及中間物必要時可使用習知技術，包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似技術進行分離及純化。此類物質可使用習知方法，包括物理常數及光譜資料來表徵。

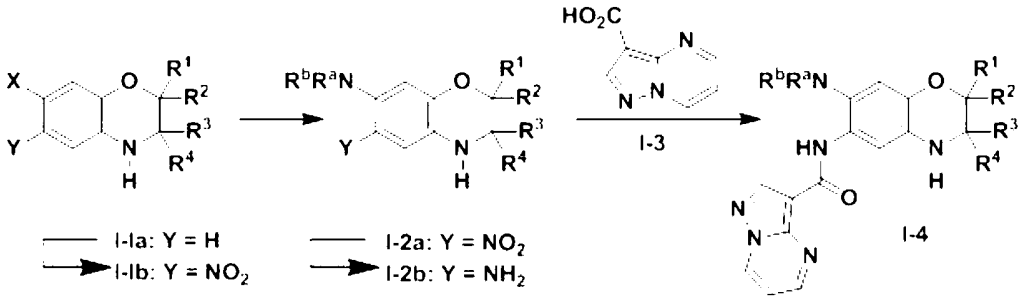
除非相反指定，否則本文中描述之反應較佳在惰性氛圍下在大氣壓力下在約-78℃至約150℃、更佳約0℃至約125℃之反應溫度範圍下且最佳及宜在約室溫(或周圍溫度)或約20℃下進行。

以下流程中之一些化合物用一般化取代基描繪；然而，熟習此項技術者將立刻瞭解到R基團之性質可改變以提供本發明中所涵蓋之

多種化合物。此外，反應條件為示例性的且熟知替代條件。以下實例中之反應順序不意謂限制如申請專利範圍中闡述之本發明之範疇。

以下流程中之一些化合物用一般化取代基描繪；然而，熟習此項技術者將立刻瞭解到R基團之性質可改變以提供本發明中所涵蓋之多種化合物。此外，反應條件為示例性的且熟知替代條件。以下實例中之反應順序不意謂限制如申請專利範圍中闡述之本發明之範疇。

流程 I



X = Cl或F; R^1, R^2, R^3, R^4 = H或Me,或R^1及R^2一起為側氧基

關於流程I，必需之3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基衍生物可藉由硝化7-鹵基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基衍生物**I-1a**來製備，得到**I-1b**，接著用胺置換鹵素，得到**I-2a**。典型胺包括嗎啉及3-羥甲基哌啶。還原硝基且與吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(**I-3**)或其活化衍生物縮合，得到所需醯胺。必需之前驅物可購得或如本文中描述製備。

熟知芳族硝化且可在此項技術中已知之多種條件下進行。可例如藉由將芳族化合物暴露於濃硝酸及硫酸來進行硝化。活性基質可用僅僅HNO_3或在H_2O、HOAc及乙酸酐中硝酸化，且活性化合物可藉由HNO_3與H_2SO_4之混合物氧化。其他硝酸化試劑包括$NaNO_3$/TFA、$Cu(NO_3)_2$/HOAc/Ac_2O、N_2O_4、$NO_2^+BF_4^-$、$NO_2^+PF6^-$及$NO_2^+CF_3SO^{4-}$。參見例如J. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons:

New York, NY, 1992，第522-23頁。

可用多種熟知之還原劑還原硝基。舉例而言，硝基可在氫氣氛圍下在惰性溶劑存在下及在有效催化氫化反應之諸如鉑或鈀之金屬存在下還原。還原亦可用諸如活化鐵、鋅或錫(例如藉由用諸如稀鹽酸之稀酸溶液洗滌鐵粉產生)之活化金屬進行。

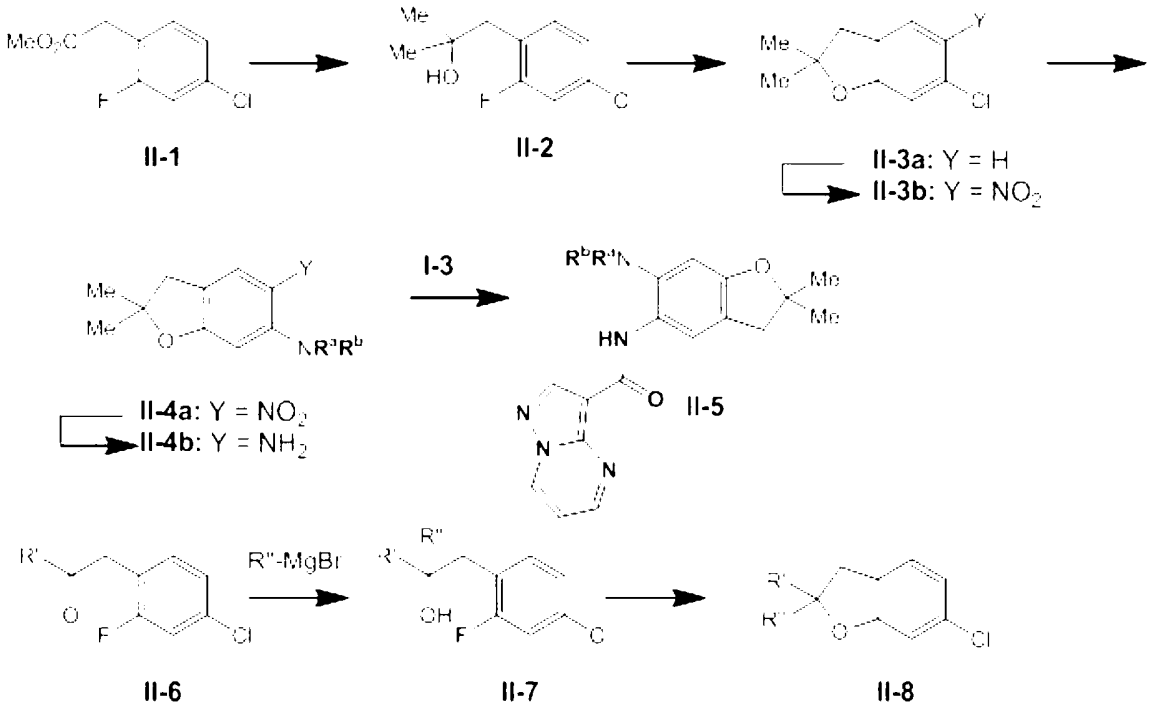
胺**2b**中間物與**3**偶合用通用偶合試劑實現，或者**3**可轉變成對應酸氯化物且與**2b**縮合。

通常在諸如DMF、DCM、THF、吡啶之惰性溶劑中在有或無水作為共同溶劑下在0℃與60℃之間的溫度下，一般在諸如Na_2CO_3、$NaHCO_3$、K_2CO_3、DIPEA、TEA或吡啶之鹼及其類似物存在下一級胺用酸氯化物醯化，得到對應醯胺。羧酸可使用此項技術之技術人員熟知之標準試劑，諸如亞硫醯氯、乙二醯氯、磷醯氯及其類似物轉變為其酸氯化物。彼等試劑可在諸如DIPEA、TEA或吡啶之鹼存在下使用。

或者，羧酸可藉由利用熟習此項技術者熟知發展用於肽合成之試劑原位轉變成活化衍生物。此等活化酸直接與如所述之胺反應，得到對應醯胺。常見偶合試劑包括EDC、DCC、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-叁(二甲胺基)-鏻(BOP)、六氟磷酸溴-叁-吡咯啶基鏻(PyBrOP)、對甲苯磺酸2-氟-1-甲基嘧啶鎓(向山試劑(Mukaiyama's reagent))、六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲脲鎓(HATU)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)或六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(PyAOP)，視情況在諸如HOBt之改質劑存在下，有或無諸如NMM、TEA或DIPEA之鹼，在諸

如DMF或DCM之惰性溶劑中，在0℃與60℃之間的溫度下。已評述胺之醯化(參見例如J. March, *上述* 第417-425頁；H. G. Benz, *Synthesis of Amides and Related Compounds* in *Comprehensive Organic Synthesis,* E. Winterfeldt編輯，第6卷, Pergamon Press, Oxford **1991** 第381-411頁；R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations*,1989, VCH Publishers Inc., New York；第972-976頁)。

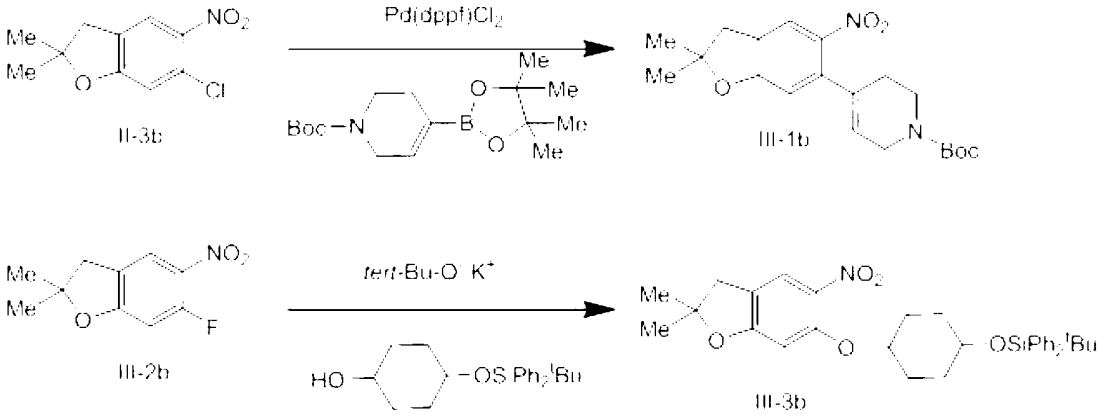
流程 II



本文中例示之5,6-二胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃衍生物可利用2,2-二甲基-5-硝基-6-鹵基-3H-苯并呋喃**II-3b**作為如流程II中描繪之關鍵中間物製備。添加甲基格任亞(methyl Grignard)至5-氯-2-氟-苯乙酸甲酯得到三級醇**II-2**，其進行分子內環化，得到**II-3a**。硝化及用胺置換氯化物，接著還原硝基及用**I-3**醯化類似於流程I進行。熟習此項技術者將瞭解對應5-氟基及5-溴基衍生物可分別容易自2,5-二氟苯基乙

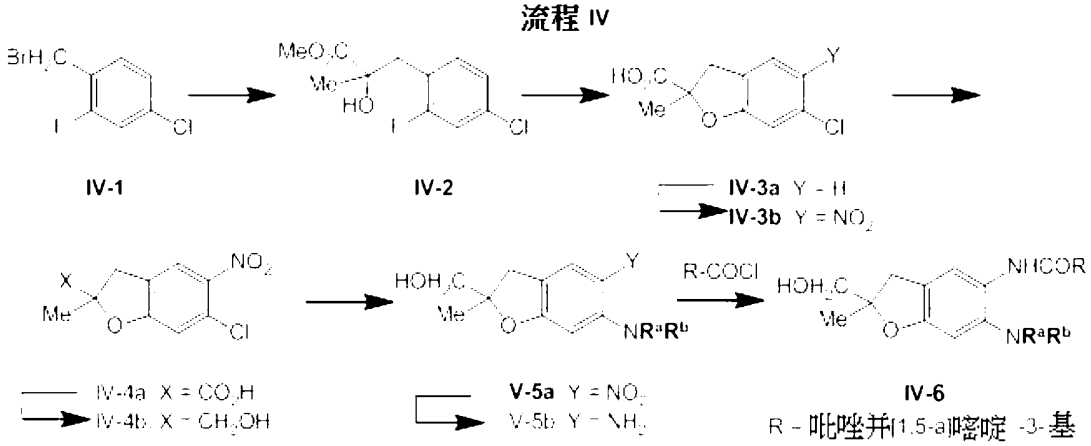
酸甲酯及5-溴-2-氟苯基乙酸甲酯獲得。

流程III



關於流程III，在2位引入除胺以外之取代基可容易藉由添加有機金屬至1-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-酮或其衍生物實現，且如化合物本文中描述，繼續進一步轉化，其中藉由碳-碳鍵連接於取代基之5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基部分藉由鈀催化之**II-3b**與硼酸衍生物或硼酸酯偶合來製備。類似地，醚取代基可容易藉由使5-胺基-2,2-二甲基-6-氟-3H-苯并呋喃(**III-2b**)與醇在第三丁醇鉀或其他適合強鹼存在下反應來製備。隨後還原硝基、所得胺醯化及任何隨後可能需要之脫除保護基使用標準方法進行。

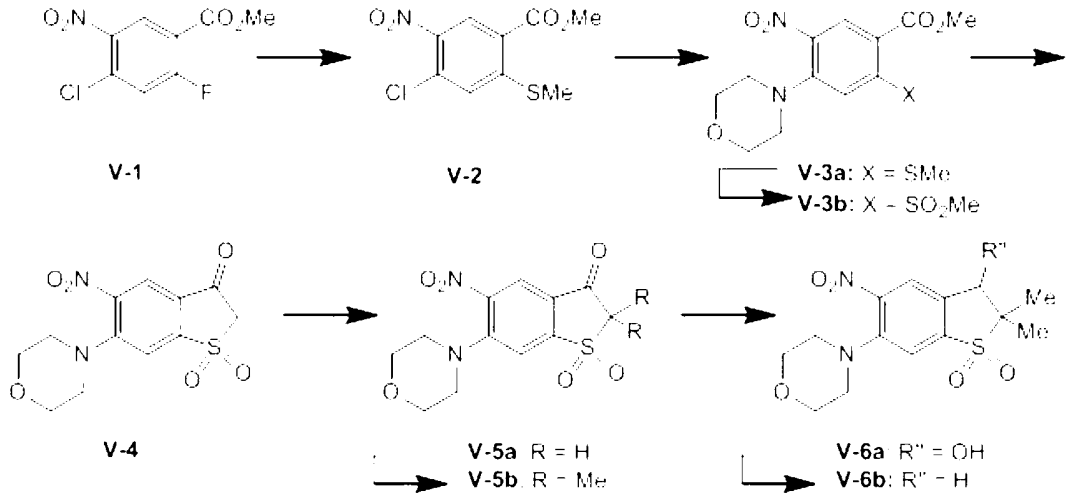
流程 IV



羥甲基取代基附接於二氫呋喃環之化合物可藉由溴化5-氯-2-氟

苯甲基鎂與丙酮酸甲酯縮合獲得，得到**IV-2**。(流程IV)分子內環化及還原側接羧酸得到**IV-b**，使用類似於先前描述之流程的流程將其轉變成最終化合物。

流程 V



關於流程V，3H-苯并噻吩-1,1-二氧化物衍生物可藉由2-甲基磺醯基-4-嗎啉基-5-硝基-苯甲酸甲酯(**V-3b**)之分子內環化製備，得到嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮(**V-4**)，其隨後利用包含如先前描述進行之氫化硼鈉還原，接著三乙基矽烷/TFA還原之兩步順序還原成**V-6b**。還原硝基及醯化所得胺如先前描述進行。

利用IRAK 4抑制劑之治療方法及其用途

本發明之化合物可用作IRAK4抑制劑。因此，在一個實施例中，提供一種方法使諸如活體外細胞之細胞與本發明之化合物接觸以抑制細胞中IRAK4活性之方法。

亦提供一種醫藥組合物，其包含式**0**、式**I**或式**II**之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。本發明之化合物，包括包含此類化合物之醫藥組合物，可

用於本文中描述之方法中。

進一步提供一種預防、治療患者的對IRAK4抑制起反應之疾病或病狀或減輕其嚴重程度的方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之本發明之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

亦提供一種用於治療患者之癌症的方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之本發明之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

進一步提供一種用於治療患者之發炎性或自體免疫疾病的方法，該方法包括向該患者投與治療有效量之本發明之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，疾病係選自由以下組成之群：克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、腸躁症(IBD)、氣喘、移植物抗宿主病、同種異體移植排斥、慢性阻塞性肺病(COPD)、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、皮膚狼瘡、牛皮癬、全身發作型幼年特發性關節炎、多發性硬化、神經性疼痛、痛風及痛風性關節炎。

在一些實施例中，可使用本發明化合物治療的對IRAK4抑制起反應之其他疾病及病狀包括代謝症候群、動脈粥樣硬化及神經退化。

進一步提供本發明之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽在療法中之用途。在一些實施例中，提供本發明之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽用於治療發炎性疾病的用途。在一些實施例中，提供本發明之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽用於製備供治療發炎性疾病用之藥物的用途。此外，在一些實施例中，提供本發明之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽用於

治療發炎性疾病的用途。

亦提供一種抑制需要療法之患者中IRAK4的方法，該方法包括向該患者投與本發明之化合物。

劑量與投與

本發明提供含有本發明之化合物及至少一種治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物或藥物，以及使用本發明之化合物製備此類組合物及藥物之方法。在一個實例中，所需純度的式**0**、式**I**或式**II**之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽可在周圍溫度下及在適當pH值下藉由與生理學上可接受之載劑，亦即在所用劑量及濃度下對接受者無毒之載劑混合而調配成劑型。調配物之pH值主要視具體用途及化合物之濃度而定，但通常在約3至約8之任何數值範圍內。在一個實例中，式**0**、式**I**或式**II**之化合物在pH 5之乙酸鹽緩衝液中調配。在另一個實施例中，式**0**、式**I**或式**II**之化合物無菌。化合物可以例如固體或非晶形組合物形式、凍乾調配物形式或水溶液形式儲存。

組合物係以符合優良醫療實踐之方式調配、給藥及投與。在此背景下所考慮之因素包括所治療之具體病症、病症嚴重程度、所治療之具體患者、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑遞送部位、投藥方法、投藥時程及開業醫生已知之其他因素。待投與之化合物之「有效量」將由此類因素決定，且為抑制IRAK4活性所需之最低量。通常，此類量可低於對正常細胞或總體上對患者具有毒性之量。

應用之醫藥組合物(或調配物)可以多種方式包裝，視用於投與藥物之方法而定。一般而言，用於分配之物品包括其中以適當形式存放醫藥調配物之容器。適合容器為熟習此項技術者熟知且包括諸如瓶子

(塑膠及玻璃)、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬缸之材料及其類似材料。容器亦可包括防止不慎接近包裝內含物之防干擾系統。另外，容器上面存放描述容器內含物之標籤。標籤亦可包括適當警告。

可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有式**0**、式**I**或式**II**之化合物之固體疏水性聚合物的半滲透性基質，該等基質呈成形物品形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯、L-麩胺酸與γ-乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物(諸如LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及醋酸亮脯利特(leuprolide acetate)構成的可注射之微球體))及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

治療人類患者之劑量可在約0.1 mg至約1000 mg式**0**、式**I**或式**II**之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的範圍內。典型劑量可為約1 mg至約300 mg化合物。劑量可一天一次(QD)，每天兩次(BID)，或更頻繁投與，視藥物動力學及藥效性質而定，包括具體化合物之吸收、分佈、新陳代謝及排泄。另外，毒性因素可影響劑量及投藥方案。當經口投與時，丸劑、膠囊或錠劑可每日或更不經常地攝取，歷時指定時間段。方案可重複多個治療週期。

本發明之化合物可藉由任何適合方法，包括經口、局部(包括經頰及舌下)、直腸、陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內、硬膜外及鼻內投與，且必要時對於局部治療，病變內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。

本發明之化合物可以任何便利之投藥形式投與，例如錠劑、散

劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧、栓劑、凝膠劑、乳液、貼片等。此類組合物可含有在醫藥製劑中習知之組分，例如稀釋劑、載劑、pH值調節劑、甜味劑、增積劑及其他活性劑。

典型調配物藉由將本發明化合物與載劑或賦形劑混合來製備。適合載劑及賦形劑為熟習此項技術者熟知且詳細描述於例如Ansel, H. C.等人，Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2004**；Gennaro, Alfonso R.等人*Remington: The Science and Practice of Pharmac*y. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2000**；及Rowe, R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, **2005**。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑及其他已知提供藥物(亦即本發明之化合物或其醫藥組合物)之美觀呈現形式或有助於製造醫藥產品(亦即藥劑)的添加劑。

對於經口投與，可採用含有諸如檸檬酸鈉之多種賦形劑以及諸如澱粉、海藻酸及某些複合矽酸鹽之多種崩解劑以及諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠之結合劑的錠劑。另外，諸如硬脂酸鎂、十二烷基硫酸鈉及滑石之潤滑劑常常可用於達成製錠目的。在軟及硬填充明膠膠囊中亦可採用類似類型之固體組合物。因此，較佳材料包括乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)及高分子量聚乙二醇。當希望水性懸浮液或酏劑經口投與時，其中活性化合物可與各種甜味劑或調味劑、著色劑或染料及必要時乳化劑或懸浮劑以及諸如水、乙醇、丙二醇、甘油之稀釋劑

或其組合進行組合。

適合口服劑型之一實例為含有約25 mg、50 mg、100 mg、250 mg或500 mg本發明化合物與約90-30 mg無水乳糖、約5-40 mg交聯羧甲纖維素鈉、約5-30 mg聚乙烯吡咯啶酮(PVP) K30及約1-10 mg硬脂酸鎂混配之錠劑。粉末狀成分首先混合在一起，接著與PVP溶液混合。所得組合物可乾燥，粒化，與硬脂酸鎂混合且使用習知設備壓縮成錠劑形式。氣溶膠調配物之一實例可藉由使例如5-400 mg本發明化合物溶解於適合緩衝溶液，例如磷酸鹽緩衝液中，必要時添加張力劑，例如鹽，諸如氯化鈉來製備。溶液可例如使用0.2微米過濾器過濾，以移除雜質及污染物。

在一個實施例中，醫藥組合物亦包括至少一種其他抗增殖劑。

因此，一實施例包括一種醫藥組合物，其包含式**0**、式**I**或式**II**之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。另一實施例包括一種醫藥組合物，其包含式**0**、式**I**或式**II**之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

本發明進一步提供包含至少一種如上定義之活性成分與由此之獸醫學載劑一起的獸醫學組合物。獸醫學載劑為適用於達成投與組合物之目的之材料，且可為固體、液體或氣體材料，該等材料在獸醫學技術中在其他方面為惰性或可接受且與活性成分相容。此等獸醫學組合物可非經腸、經口或藉由任何其其他所需途徑投與。

組合療法

式**0**、式**I**或式**II**之化合物可單獨採用，或與其他治療劑組合用於治療本文中描述之疾病或病症。醫藥組合調配物或給藥方案之第二化

合物較佳具有與式**0**、式**I**或式**II**之化合物互補的活性，使得其不會不利地影響彼此。組合療法可提供「協同作用」且證明「協同的」，亦即當一起使用之活性成分大於由分別使用該等化合物產生之作用總和時所實現的作用。

組合療法可作為同時或連續方案投與。當連續投與時，組合可以兩次或超過兩次投藥投與。組合投與包括使用各別調配物或單一醫藥調配物共同投與，及以任一次序連續投與，其中兩種(或所有)活性劑同時發揮其生物活性時較佳存在一段時間。

因此，根據本發明之組合療法包含投與至少式**0**、式**I**或式**II**化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，及使用至少一種其他治療方法。將選擇式**0**、式**I**或式**II**化合物及另一(其他)醫藥活性劑之量以及投與之相對時間選擇，以實現所需組合治療作用。

製品

在本發明之另一個實施例中，提供含有適用於治療上述疾病及病症之物質的製品或「套組」。在一個實施例中，套組包含含有式**0**、式**I**或式**II**化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的容器。套組可進一步包含在容器上或與其相聯之標籤或藥品說明書。術語「藥品說明書」用以指通常包括在治療產品之商業包裝內的說明書，其含有有關關於使用此類治療產品之適應症、用法、劑量、投藥、禁忌症及/或警告的資訊。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡殼包裝等。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。容器可裝有有效治療病狀之式**0**、式**I**或式**II**化合物或其調配物且可具有無菌進入孔(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞的小

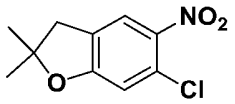
瓶)。組合物中之至少一種活性劑為式**0**、式**I**或式**II**之化合物。或者或另外，製品可進一步包含第二容器，該第二容器包含醫藥稀釋劑，諸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者觀點需要之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

在另一個實施例中，套組適合於遞送式**0**、式**I**或式**II**化合物之固體口服形式，諸如錠劑或膠囊。此類套組可包括許多單位劑量。此類套組之一個實例為「泡殼包裝」。泡殼包裝為包裝行業中所熟知且廣泛用於包裝醫藥單位劑型。

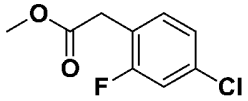
實例

以下實例說明在本發明範疇內之化合物的製備及生物評估。提供以下此等實例及製備以使熟習此項技術者能夠更清楚地瞭解及實施本發明。其不應視為限制本發明之範疇，而僅僅為例示性且代表性的。

中間物1. 6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃



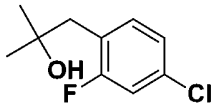
步驟A. 2-(4-氯-2-氟-苯基)乙酸甲酯



將2-(4-氯-2-氟-苯基)乙酸(8.4 g，44.5 mmol)及濃硫酸(3.0 mL)於甲醇(50 mL)中之混合物在回流下攪拌18小時。在減壓下濃縮後，使殘餘物溶解於DCM (200 ml)中。將有機相用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，得到呈黃色油狀之粗2-(4-氯

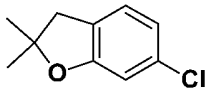
-2-氟-苯基)乙酸甲酯(7.6 g)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): *m/z* = 203.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇



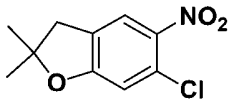
在-78℃下向2-(4-氯-2-氟-苯基)乙酸甲酯(7.6 g，37.51 mmol)於無水THF (70 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(3 m乙醚溶液，37.5 mL，112.5 mmol)。使反應升溫至室溫且攪拌30分鐘。添加飽和氯化銨溶液。將水相用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮粗物質，得到呈黃色油狀之1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(6.9 g)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): */z* = 185.1 $[M-OH]^+$。

步驟C. 6-氯-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃



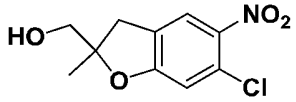
將1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(6.9 g，34.05 mmol)及第三丁醇鉀(9.55 g，85.12 mmol)於THF (170 mL)中之混合物在65℃下攪拌18小時。添加1N鹽酸溶液，直至pH = 3.0。添加乙酸乙酯(200 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:20至1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之6-氯-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃(4.3 g，69%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 2.93 (s, 2H), 1.44(s, 3H)。

步驟D. 6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃

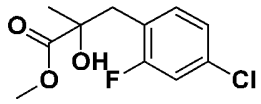


在25℃下向6-氯-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃(4.3 g，23.54 mmol)於DCM (45 mL)中之溶液中緩慢添加發煙硝酸(4.5 mL)，直至起始物質消失。添加水及乙酸乙酯(100 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，得到呈橙色固體狀之6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(5.0 g)，其未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (s, 1H), 6.83(s, 1H), 3.04(s, 2H), 1.52(s, 3H)。

中間物2. (6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇

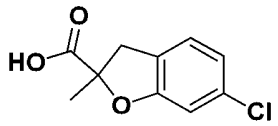


步驟A. 3-(4-氯-2-氟-苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯



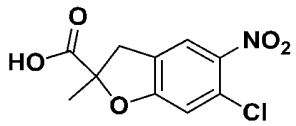
在回流下向鎂(1350.0 mg，56.25 mmol)及碘(100.0 mg，0.39 mmol)於乙醚(*50 mL*)中之溶液中逐滴添加1-(溴甲基)-4-氯-2-氟-苯(5.0 g，22.4 mmol)。將反應攪拌30分鐘。接著*在-78℃下將*此溶液添加至丙酮酸甲酯(2.3 g，22.5 mmol)於乙醚*(50 mL)*中之溶液中*且攪拌30分鐘，接著升溫至室溫，歷時2小時。添加飽和氯化銨溶液及乙酸乙酯(200 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯*:石油醚*(1:20至1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之3-(4-氯-2-氟-苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯(2.8 g，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.25 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.39 (s, 3H)*。

步驟B. 6-氯-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-甲酸



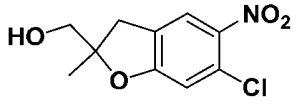
將3-(4-氯-2-氟-苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯(493.0 mg，2 mmol)及第三丁醇鉀(561.0 mg，5 mmol)於THF (10 mL)中之混合物在60℃下攪拌18小時。冷卻至室溫後，添加水及1N鹽酸溶液，直至pH=3.0。添加乙酸乙酯(20 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1至2:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之6-氯-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(271 mg，64%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.95-10.24 (m, 1H), 7.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=1.6, 9.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.59 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 3.13 (d, *J*= 16Hz, 1H), 1.73, (s, 3H)。

步驟C. 6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸



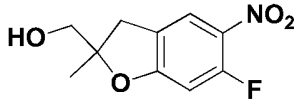
在25℃下向6-氯-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(230.0 mg，1.08 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加發煙硝酸(0.5 mL)且攪拌5分鐘。添加水及乙酸乙酯(20 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4至1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈橙色固體狀之6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(150 mg，54%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.68 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H)。

步驟D. (6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇

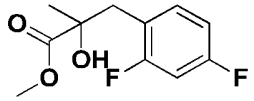


將6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(1.93 g，7.5 mmol)及硼烷(1 M THF溶液，14.0 mL，14 mmol)於THF (75 mL)中之混合物在25℃下攪拌2小時。緩慢添加甲醇(10 mL)且接著濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之(6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(580 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (s, 1H),6.99 (s, 1H), 6.60-5.80 (m, 1H),3.68 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 244.1 $[M+1]^+$。

中間物3. (6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇

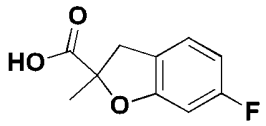


步驟A. 3-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯



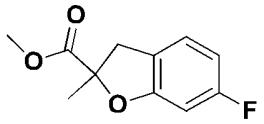
在回流下向鎂(3290.81 mg，137.12 mmol)及碘(243.76 mg，0.96 mmol)於乙醚(50 mL)中之溶液中逐滴添加2,4-二氟苯甲基溴(11291.0 mg，54.54 mmol)且攪拌30分鐘。接著*在-78℃下*此溶液添加至丙酮酸甲酯(5606.57 mg，54.92 mmol)於乙醚(*50 mL)*中之溶液中*且攪拌30分鐘，接著室溫下2小時。添加飽和氯化銨溶液及乙酸乙酯(200 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚1:20至1:10作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之3-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯(8.9 g，71%)*。MS (ESI): *m/z* = 231.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸



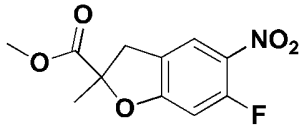
將3-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯(8.0 g，34.75 mmol)及第三丁醇鉀(9.73 g，86.9 mmol)於THF (200 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。添加另一部分第三丁醇鉀(9.73 g，86.9 mmol)。將混合物在50℃下攪拌10小時。冷卻至室溫後，用2N HCl使混合物達至pH 3。分離出有機相且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氟-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(8.0 g)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 197.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



向6-氟-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(8 g，40.81 mmol)及碳酸銫(19.8 g，60.7 mmol)於DMF (150 mL)中之混合物添加碘甲烷(6.92 g，48.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物用乙酸乙酯(200 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用石油醚來純化，得到呈棕色油狀之6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(5 g)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 211.1 $[M+1]^+$。

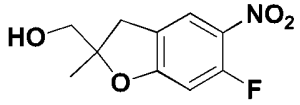
步驟D. 6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



在室溫下向6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(5 g，23.7 mmol)於DCM (70 mL)中之混合物逐滴添加發煙硝酸(5 mL)。將混合

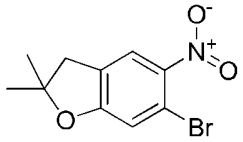
物在室溫下攪拌30分鐘，傾倒至冰水中且用乙酸乙酯(150 mL)萃取。濃縮有機相，得到呈棕色油狀之呈橙色油狀之6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(5 g)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 256.1 $[M+1]^+$。

步驟E. (6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇

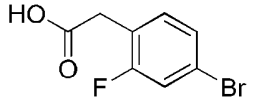


在0℃下向6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(5 g，19.53 mmol)於THF (100 mL)及乙醇(25 mL)中之混合物添加硼氫化鈉(2.22 g，58.6 mmol)，接著添加氯化鋰(2.5 g，58.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，用飽和氯化銨淬滅且用DCM萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈棕色油狀之(6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(3.0 g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J*=11.6 Hz, 1H),3.78(dd, *J*=5.6, 12.0 Hz, 1H),3.66(dd, *J*=7.2, 12.0 Hz, 1H),3.34 (d, *J*=15.6 Hz, 1H),2.93 (d, *J*=15.6 Hz, 1H),1.84 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 228.1 $[M+1]^+$。

中間物4. 6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃



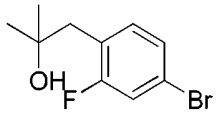
步驟A. 2-(4-溴-2-氟苯基)乙酸甲酯



將2-(4-溴-2-氟苯基)乙酸(20.2 g，86.6 mmol)及濃硫酸(7 mL)於

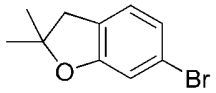
甲醇(200 mL)中之混合物加熱至回流，歷時18小時。移除溶劑後，將殘餘物用DCM (200 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，得到呈棕色油狀之2-(4-溴-2-氟苯基)乙酸甲酯(21.1 g，99%)。MS (ESI): m/z = 280.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇



在氮氣氛圍下在-78℃下向2-(4-溴-2-氟苯基)乙酸甲酯(16.0 g，64.8 mmol)於THF (160 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(3 M乙醚溶液，225 mmol，75 mL)。將反應在-78℃下攪拌30分鐘，接著室溫下攪拌2小時。將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將水相用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥。過濾及移除溶劑後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:己烷(0至1:20)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之1-(4-溴-2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(15.5 g)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 263.1 $[M+1]^+$。

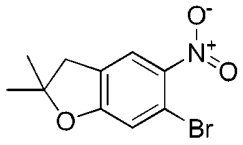
步驟C. 1-(4-溴-2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇



向1-(4-溴-2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(15.5 g，52.7 mmol)於無水THF (300 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(17.6 g，156.8 mmol)。將混合物在65℃下加熱18小時。用2N HCl使反應物達至pH 3。將水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥。過濾及移除溶劑後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:己烷(0至1:20)作為溶離溶劑來純化，得到呈白色固體狀之1-(4-溴-2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(8.9 g，

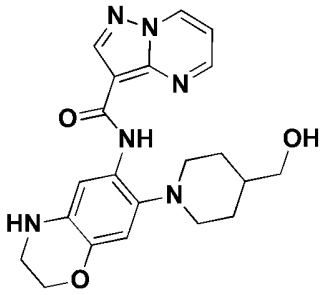
63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H),6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)。

步驟D. 6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃

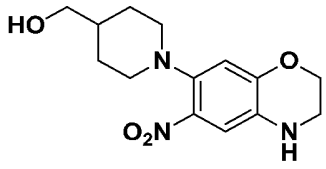


向1-(4-溴-2-氟苯基)-2-甲基丙-2-醇(2.88 g，12.7 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中緩慢添加濃硝酸(60 mL)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將反應用水(100 mL)淬滅且將水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機溶液經硫酸鈉乾燥。過濾及移除溶劑後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:己烷(3:50)作為溶離溶劑來純化，得到呈微黃色固體狀之6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(2.83 g，78 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (s, 1H),7.03 (s, 1H), 3.03 (d, *J* = 1.6, 1.2 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H) 。MS (ESI): *m/z* = 274.0 $[M+1]^+$。

實例1. *N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

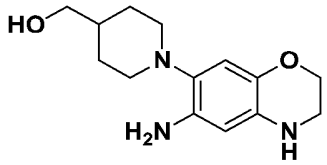


步驟A. (1-(6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇



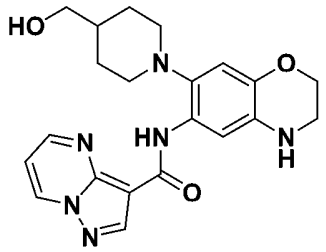
將市售7-氟-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(300 mg，1.51 mmol)、哌啶-4-基甲醇(183 mg，1.59 mmol)及*N*-乙基-N-異丙基丙-2-胺(391 mg，3.03 mmol)於*N*-甲基-2-吡咯啶酮(5 mL)中之混合物在120℃下攪拌18小時。冷卻至室溫後，將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將有機相合併且用水及鹽水洗滌。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(1-(6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇(300 mg，67%)。MS (ESI): *m/z* = 294.1 $[M+1]^+$。

步驟B. (1-(6-胺基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇



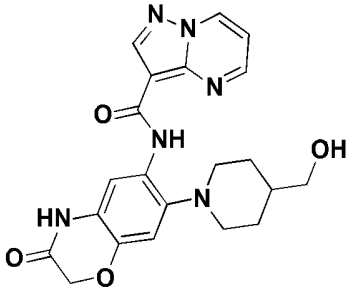
在氫氣氛圍下在50℃下將(1-(6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇(300 mg，1.02 mmol)及10%鈀/碳(30 mg)於2-甲基丙-2-醇(10 mL)中之混合物攪拌18小時。混合物冷卻至室溫且過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之(1-(6-胺基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇(260 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 264.1 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

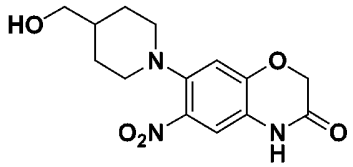


將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(322 mg，1.97 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(1.03 g，1.97 mmol)及*N*-乙基-N-異丙基丙-2-胺(510 mg，3.95 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加(1-(6-胺基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇(260 mg，0.99 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌18小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um；A：乙腈10-20%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(165 mg，41 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.58 (s, 1H),9.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H),6.62 (s, 1H),5.71 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H),4.21-3.95 (m, 2H), 3.41 (t, *J*= 4.5 Hz, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.95-2.74 (m, 2H), 2.71-2.54 (m, 2H),1.85-1.29 (m,5H)。MS (ESI): *m/z* = 409.1 $[M+1]^+$。

實例2. *N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

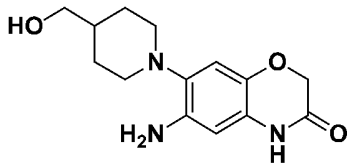


步驟A. 7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



將7-氟-6-硝基-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(300 mg，1.41 mmol)、4-哌啶基甲醇(162 mg，1.41 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(342 mg，2.82 mmol)於4-甲基-2-戊酮(5 mL)中之混合物在密封管中在30℃下攪拌16小時。添加水及乙酸乙酯(2×30 mL)。將有機相合併且用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(400 mg，92%)。MS (ESI): m/z = 308.2 $[M+1]^+$。

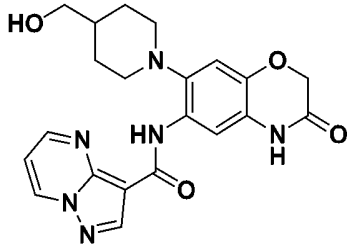
步驟B. 6-胺基-7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



將7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(350 mg，1.14 mmol)及10%鈀/碳(35 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。濾出固體且在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之6-胺基-7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(300 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 278.2 $[M+1]^+$。

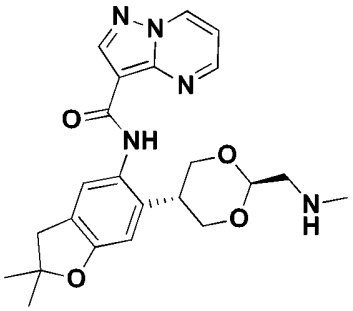
步驟C. *N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯

并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

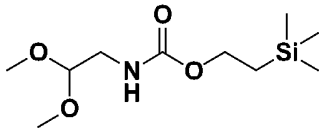


將6-胺基-7-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(250 mg，0.90 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(100 mg，0.19 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(145 mg，0.89 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(23 mg，0.19 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。粗反應物藉由製備型HPLC ((Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈15-30%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液))來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(68 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.72 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H),8.91 (d,*J* = 4.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H),), 8.25 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H),4.59 (t,*J* = 5.6 Hz, 1H),4.53 (s, 2H), 3.41(d, *J* = 5.2 Hz, 2H),2.92-2.89 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 1.73-1.51 (m,5H)。MS (ESI): *m/z* = 423.2 $[M+1]^+$。

實例3. *反式*-*N*-[2, 2-二甲基-6-[2-(甲基胺基甲基)-1,3-二噁烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

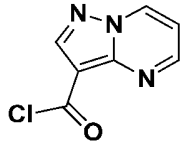


步驟A. N-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯



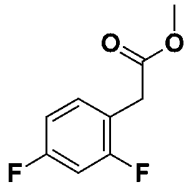
在0℃下向2,2-二甲氧基乙胺(608.0 mg，5.78 mmol)及三乙胺(1.07 mL，7.71 mmol)於THF (10 mL)中之混合物添加1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰氧基]吡咯啶-2,5-二酮(1.0 g，3.86 mmol)且將混合物在室溫下攪拌1小時。反應物在減壓下濃縮至乾。使殘餘物溶解於DCM (150 mL)中且將有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀之N-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(945 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.76(brs, 1H), 4.33 (t, *J*= 5.6 Hz, 1H), 4.12(t, *J*= 8.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.27 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 0.94(t, *J*= 8.4Hz, 2H), 0.00(s, 9H)。

步驟B.吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯



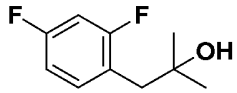
在0℃下向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(500.0 mg，3.07 mmol)於DCM (12 mL)中之混合物添加乙二醯氯(0.65 mL，7.64 mmol)及DMF (100.0 mg，1.37 mmol)，接著室溫下2小時。混合物濃縮至乾，得到呈棕色固體狀之吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(550 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 178.1 $[M-Cl+MeO]^+$。

步驟C. 2-(2, 4-二氟苯基)乙酸甲酯



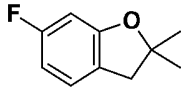
將2-(2,4-二氟苯基)乙酸(2.0 g，11.62 mmol)及濃硫酸(2 mL)於甲醇(40 mL)中之混合物在70℃下攪拌16小時。濃縮後，使殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 mL)中。將有機相用飽和碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀之2-(2, 4-二氟苯基)乙酸甲酯(2.1g)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 187.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-丙-2-醇



在氮氣氛圍下在-78℃下向2-(2,4-二氟苯基)乙酸甲酯(1.8 g，9.67 mmol)於THF (20 mL)中之混合物逐滴添加溴化甲基鎂(3.0 m乙醚溶液，9.67 mL，29.01 mmol)。使混合物升溫且在室溫下攪拌1小時。反應藉由飽和氯化銨溶液淬滅。將水相用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-丙-2-醇(1.8g)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 169.1 $[M-OH]^+$。

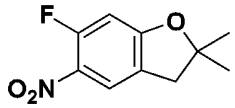
步驟E. 6-氟-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃



將1-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-丙-2-醇(1.8g，9.67 mmol)及第三丁醇鉀(2720.0 mg，24.24 mmol)於THF (50 mL)中之混合物在65℃下攪拌90分鐘。濃縮後，使殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中。將有機相用

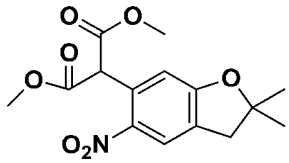
水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:100)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之6-氟-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃(1.14g, 71%)。MS (ESI): *m/z* = 167.1 $[M+1]^+$。

步驟F. 6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃



在25℃下經10分鐘向6-氟-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃(1.1 g，6.9 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加硝酸(1.0 mL)且攪拌20分鐘。將混合物傾倒至冰水中。將水相用乙酸乙酯(150 mL)萃取。將有機相用飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)作為溶離溶劑溶離來純化，得到呈灰色固體狀之6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(1.04g, 72%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J*=7.6Hz, 1.2Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.56 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 212.1 $[M+1]^+$。

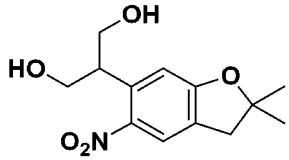
步驟G. 2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)丙酸二甲酯



向6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(420.0 mg，1.99 mmol)及丙二酸二甲酯(0.68 mL，5.96 mmol)於DMF (8 mL)中之混合物添加碳酸銫(1296.0 mg，3.98 mmol)且在20℃下攪拌16小時。將混合物傾倒至水(30 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。將有機相用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙

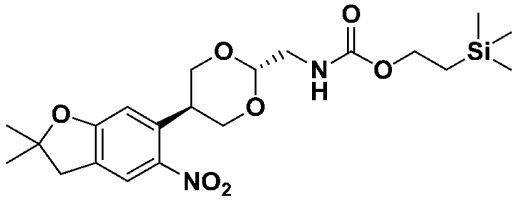
酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)丙酸二甲酯(280 mg，44%)。MS (ESI): *m/z* = 324.1 $[M+1]^+$。

步驟H. 2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)丙-1,3-二醇



在氮氣氛圍下在0℃下向氫化二異丁基鋁(1 M甲苯溶液，5.2 mL，5.2 mmol)於THF (2.5 mL)中之溶液中逐滴添加2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)丙酸二甲酯(280.0 mg，0.87 mmol)於THF (10 mL)中之溶液且就地維持1小時，接著在室溫下1小時。向混合物添加十水合硫酸鈉且將混合物攪拌1小時。過濾且濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)丙-1,3-二醇(75 mg，32%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.02 (d, *J*=1.2Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 1.51 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 290.0 $[M+Na]^+$。

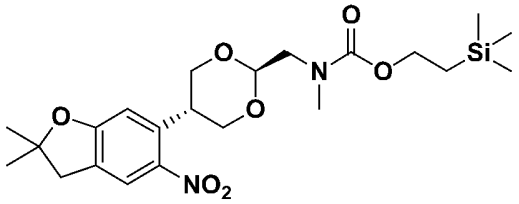
步驟I. *反式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯



將2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)丙-1,3-二醇(80.0 mg，0.30 mmol)、*N*-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(223.99 mg，0.90 mmol)及4-甲苯磺酸(3.0 mg，0.02 mmol)於甲苯(5

mL)中之混合物在密封管中在110℃下攪拌72小時。將混合物用三乙胺中和，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之*反式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(61 mg，45%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.92(brs, 1H), 4.65(t, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 4.18-4.07(m, 2H), 3.84-3.68(m, 3H), 3.35 (t, *J*=4.8Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.47 (s, 6H), 0.95 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 0.00(s, 9H)。

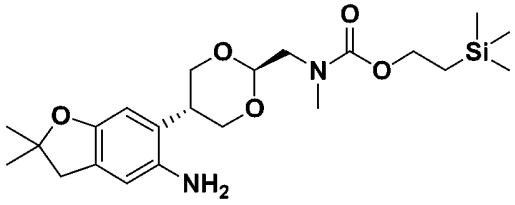
步驟J. *反式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯



在冰水浴中向*反式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1, 3-二噁烷-2-基]甲基]胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(61.0 mg，0.13 mmol)於DMF (2.5 mL)中之混合物添加氫化鈉(35.0 mg，0.88 mmol)且攪拌10分鐘。向混合物添加碘甲烷(0.02 mL，0.35 mmol)且在20℃下攪拌1小時。將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機物用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*反式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(47 mg，75%)。MS (ESI): *m/z* = 489.2 $[M+Na]^+$。

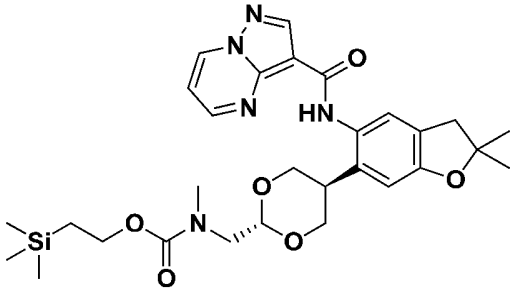
步驟K. *反式*-*N*-[[5-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-

二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯



將*反式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(47.0 mg，0.10 mmol)及10%鈀/碳(20.0 mg)於甲醇(8 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在20℃下攪拌1小時。過濾且濃縮後，得到呈無色油狀之*反式*-*N*-[[5-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(42 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 437.2 $[M+1]^+$。

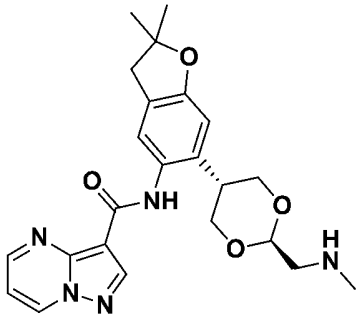
步驟L. *反式*-*N*-[[5-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯



向*反式*-*N*-[[5-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-1, 3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(42.0 mg，0.10 mmol)、三乙胺(0.04 mL，0.30 mmol)及4-二甲胺基吡啶(3.0 mg，0.02 mmol)於THF (5 mL)中之混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(25.0 mg，0.14 mmol)且攪拌1小時。向混合物添加甲醇(2 mL)。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來

純化，得到呈黃色油狀之*反式*-*N*-[[5-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(31 mg，55%)。MS (ESI): *m/z* = 604.2 $[M+Na]^+$。

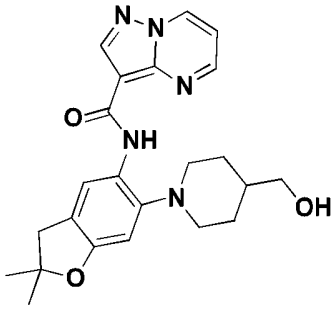
步驟M. *反式*-*N*-[2,2-二甲基-6-[2-(甲基胺基甲基)-1,3-二噁烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



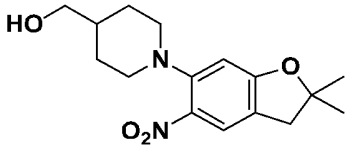
在0℃下向*反式*-*N*-[[5-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(31.0 mg，0.05 mmol)於DCM (0.50 mL)中之混合物添加三氟乙酸(250 μL)且攪拌1小時。將混合物用三乙胺中和。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10μm；A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*反式*-*N*-[2,2-二甲基-6-[2-(甲基胺基甲基)-1,3-二噁烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(17.8 mg，76%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73(s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz,1H), 8.75(s, 1H),8.74 (dd, *J* =1.6, 4.0 Hz,1H), 7.72 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 3.6, 7.2 Hz,1H), 6.55 (s, 1H), 4.75 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 4.4, 11.2 Hz, 2H), 3.84 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.48 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 438.2

$[M+1]^+$。

實例4. *N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

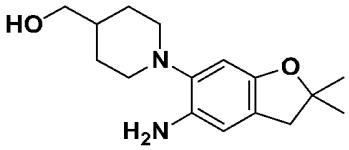


步驟A. (1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇



將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(中間物1) (1.14 g，5.01 mmol)及4-哌啶基甲醇(5.77 g，50.08 mmol)之混合物在110℃下攪拌18小時。將反應物濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4至2:3)來純化，得到呈橙色油狀之[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(1.53 g，97%)。MS (ESI): *m/z* = 307.2 $[M+1]^+$。

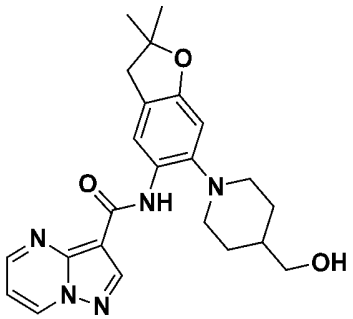
步驟B. (1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇



將[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(1.16 g，3.75 mmol)及10%鈀/碳(116 mg)於甲醇(30 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈橙色油

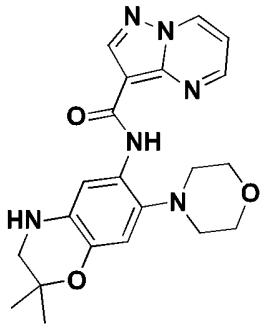
狀之[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(1.29 g)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 277.2 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

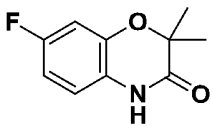


將[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(990.0 mg，3.58 mmol)及三乙胺(1087.4 mg，10.75 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (975.67 mg，5.37 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液且將反應在25℃下攪拌1小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈45-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(916 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 10.50 (s, 1H), 8.82-8.72 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 4, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 5H), 1.48(s,6H)。MS (ESI): *m/z* = 422.1 $[M+1]^+$。

實例5. *N*-(2,2-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

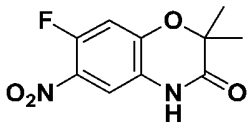


步驟A. 7-氟-2,2-二甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



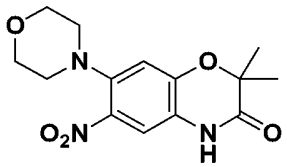
將2-胺基-5-氟苯酚(150 mg，1.18 mmol)、2-溴-2-甲基丙酸乙酯(345 mg，1.77 mmol)、碳酸銫(1.1 g，3.54 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中之混合物在110℃下攪拌4小時。將反應物過濾，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)來純化，得到呈灰色固體狀之7-氟-2,2-二甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(95 mg，39%)。MS (ESI): *m/z* = 196.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 7-氟-2,2-二甲基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



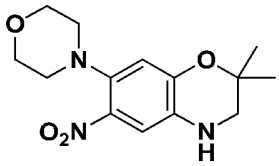
在0℃下向7-氟-2,2-二甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(95 mg，0.49 mmol)於硫酸(4 mL)中之溶液中逐滴添加硝酸胍(59 mg，0.49 mmol)且攪拌30分鐘。將混合物傾倒至冰水中且將水溶液用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈灰色固體狀之7-氟-2,2-二甲基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(108 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 241.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 2,2-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



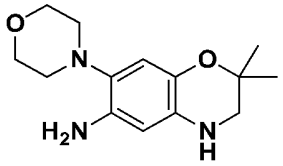
將7-氟-2,2-二甲基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100 mg，0.41 mmol)、嗎啉(43 mg，0.50 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(86 mg，0.67 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈灰色油狀之2,2-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(122 mg，97%)。MS (ESI): *m/z* = 308.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 2,2-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



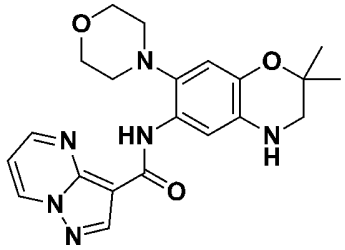
在室溫下向2,2-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(122 mg，0.40 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加硼烷(1M THF溶液，1.59 mL，1.59 mmol)。接著將混合物在65℃下攪拌2小時。混合物冷卻至0℃。逐滴添加甲醇(10 mL)。將混合物在回流下攪拌1小時。濃縮後，得到呈紅色油狀之2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(120 mg)，其未經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 294.2 $[M+1]^+$。

步驟E. 2,2-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺



將2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(120 mg，0.41 mmol)及10%鈀/碳(30.0 mg)於乙酸乙酯(30 mL)中之混合物在40℃下在氫氣氛圍下攪拌2小時。濾出固體且在減壓下濃縮濾液，得到呈黑色油狀之2,2-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(110 mg)，其未經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 264.1 $[M+1]^+$。

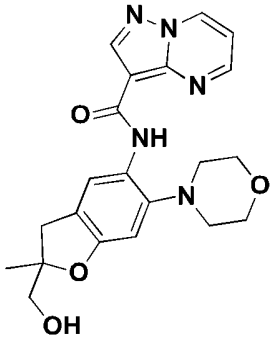
步驟F. *N*-(2,2-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



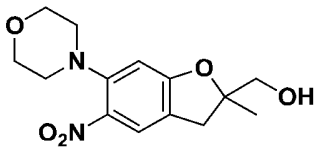
將呈黑色油狀之2,2-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(110 mg，0.42 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(82 mg，0.50 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(327 mg，0.63 mmol)及二異丙基乙胺(152 mg，1.25 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在25℃下攪拌4小時。混合物藉由製備型HPLC (phenomenex，Gemini C18，21.2×100 mm，5um，110A，A：乙腈30-40%；B：含0.05%甲酸之水)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(70 mg，41%)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 10.51 (s, 1H), 9.36 (dd, *J*= 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.92 (dd, *J*= 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (dd, *J*= 4.4, 7.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.89-3.73 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.82-2.69 (m, 4.0 Hz,

4H), 1.24 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 409.1 $[M+1]^+$。

實例6. *N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

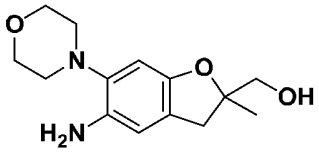


步驟A. (2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(900 mg，3.70 mmol)於嗎啉(5 mL)中之混合物在120℃下攪拌18小時。將混合物在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(780 mg，72%)。MS (ESI): *m/z* = 295.1 $[M+1]^+$。

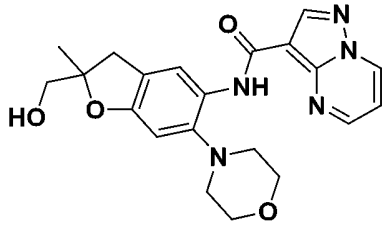
步驟B. (5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(780 mg，2.65 mmol)及10%鈀/碳(200 mg)於甲醇(30 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾反應物且在減壓下濃縮濾液，得到呈淡綠色油狀之(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(550

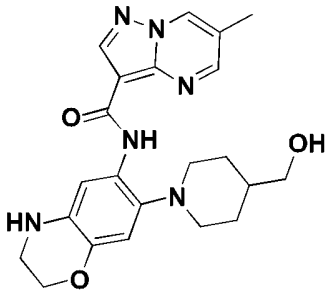
mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 265.1 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

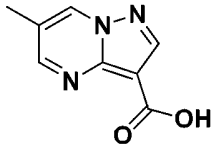


將(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(550 mg，2.08 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(407 mg，2.5 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(1.63 g，3.12 mmol)及二異丙基乙胺(756 mg，6.24 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在25℃下攪拌3小時。添加水。將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用甲醇: DCM (3:100)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(490 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.5, 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* =4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.94-3.96 (m, 4H), 3.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.91- 2.93 (m, 4H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 410.1 $[M+1]^+$。

實例7. *N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

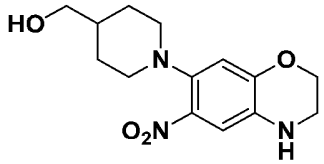


步驟A. 6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



將5-胺基-1H-吡唑-4-甲酸(2000 mg，15.74 mmol)及(E)-3-(二甲胺基)-2-甲基丙烯醛(1780 mg，15.74 mmol)於乙酸(3 mL)及乙醇(1 mL)中之溶液在70℃下加熱1小時。所得混合物冷卻至室溫且固體藉由過濾來收集，用水洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體狀之6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(1610 mg，58%)。MS (ESI): *m/z* = 178.1 $[M+1]^+$。

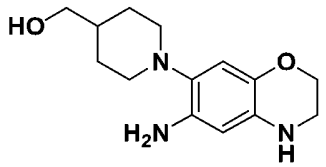
步驟B. (1-(6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇



將7-氟-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(300 mg，1.51 mmol)、哌啶-4-基甲醇(183 mg，1.59 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(391 mg，3.03 mmol)於*N*-甲基-2-吡咯啶酮(5 mL)中之混合物在120℃下攪拌18小時。冷卻至室溫後，將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將有機相合併且用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(1-(6-硝基-

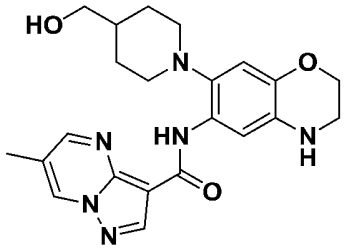
3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇(300 mg，67%)。MS (ESI): *m/z* = 294.1 $[M+1]^+$。

步驟C. (1-(6-胺基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇



在氫氣氛圍下將(1-(6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇(300 mg，1.02 mmol)及10%鈀/碳(30 mg)於2-甲基丙-2-醇(10 mL)中之混合物在50℃下攪拌18小時。混合物冷卻至室溫後，過濾反應物且在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之(1-(6-胺基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇(260 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 264.1 $[M+1]^+$。

步驟D. *N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

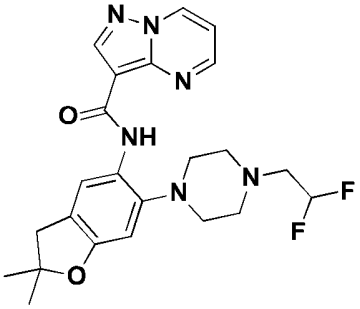


將6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(58 mg，0.33 mmol)、(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻六氟磷酸(215 mg，0.41 mmol)、(1-(6-胺基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)哌啶-4-基)甲醇(85 mg，0.27 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(71 mg，0.55 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。過濾且濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈 25-55%；

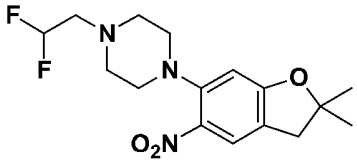
B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(7-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(35 mg，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.55 (s, 1H),9.21 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.61 (s, 1H),5.68 (s, 1H), 4.6 (t, *J* = 2.8 Hz, 2H),4.08 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.43 (t, *J*= 5.2 Hz, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H),2.42 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.51-1.47 (m, 1H)。

MS (ESI): *m/z* = 423.1 $[M+1]^+$。

實例8. *N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



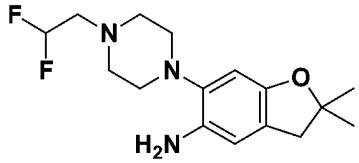
步驟A. 1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪



將6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(80.0 mg，0.38 mmol)、1-(2,2-二氟乙基)哌嗪鹽酸鹽(212.0 mg，1.14 mmol)及碳酸銫(556.0 mg，1.71 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物在20℃下攪拌5小時。將混合物傾倒至水(20 mL)中且將水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機相用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層

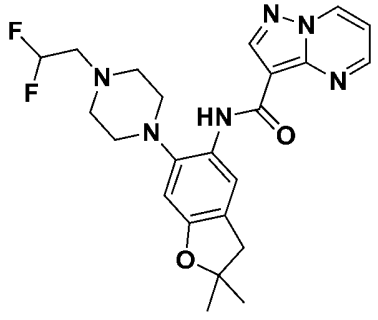
析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:6)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪(88 mg，68%)。MS (ESI): *m/z* = 342.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺



將1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪(84.0 mg，0.25 mmol)及10%鈀/碳(50.0 mg)於甲醇(12 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈黃色油狀之6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺(75 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 312.2 $[M+1]^+$。

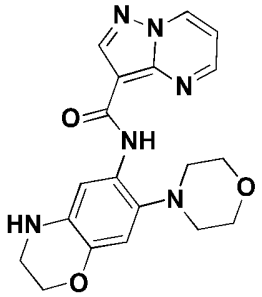
步驟C. *N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



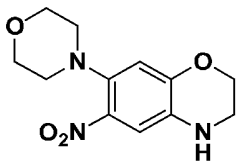
向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(63.0 mg，0.35 mmol)、三乙胺(0.1 mL，0.69 mmol)及4-二甲胺基吡啶(7.0 mg，0.06 mmol)於THF(10 mL)中之混合物添加6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺(70.0 mg，0.22 mmol)且將混合物在25℃下攪拌1小

時。向混合物添加甲醇(4 mL)且攪拌30分鐘。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚: DCM (2:1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(84.1 mg，82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (brs, 1H), 9.37 (dd, *J* =1.6, 7.2Hz, 1H), 8.95(dd, *J* =1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (s,1H), 7.35 (dd,*J* =4.0,6.8 Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 6.20 (tt,*J* =4.4, 55.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.94-2.73 (m, 10H), 1.41(s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 457.2 $[M+1]^+$。

實例9. *N*-(7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



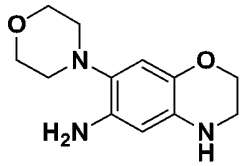
步驟A. 7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



將嗎啉(176 mg，2.02 mmol)、7-氟-6-硝基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪(200 mg，1.01 mmol)、碳酸鉀(488 mg，3.53 mmol)及碘化鈉(530 mg，3.53 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在85℃下攪拌16小時。過濾且在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈紅棕色油狀之7-嗎啉基-6-硝基-

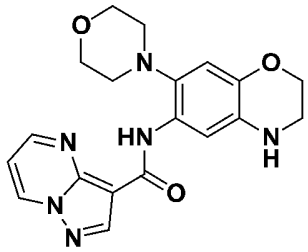
3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(250 mg，93%)。MS (ESI): *m/z* = 266.2 $[M+1]^+$。

步驟B. 7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺



將7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪(125 mg，0.47 mmol)及10%鈀/碳(50.0 mg)於乙酸乙酯(20 mL)中之混合物在45℃下在氫氣氛圍下攪拌3小時。過濾且濃縮後，得到呈棕色固體狀之7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(100 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 236.2 $[M+1]^+$。

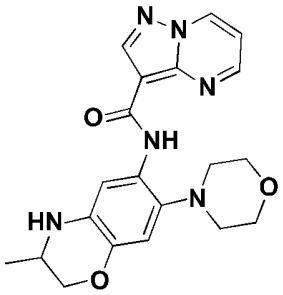
步驟C. *N*-(7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



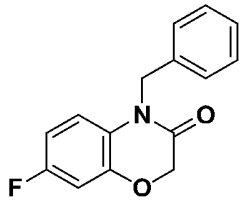
將7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-胺(95.0 mg，0.40 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(79.0 mg，0.48 mmol)及六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(307 mg，0.810 mmol)於DMF (5 mL)及二異丙基乙胺(260 mg，2.02 mmol)中之混合物在25℃下攪拌16小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Boston ODS 40 g，急驟，A：MeCN25-35%；B：含0.5%碳酸氫銨之水)來純化，得到呈蒼黃色固體狀之*N*-(7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(22.9 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H), 9.36 (dd, *J*=1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J*=1.2, 4.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 (dd, *J*=4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.76 (s, 1 H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.89-3.74 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 4 H)。MS (ESI): *m/z* = 381.2 $[M+1]^+$。

實例10. *N*-(3-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

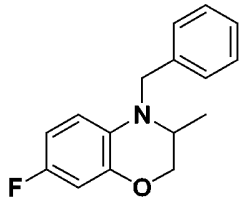


步驟A. 4-苯甲基-7-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



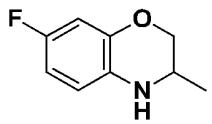
將7-氟-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(200 mg，1.2 mmol)、(氯甲基)苯(159 mg，1.26 mmol)及碳酸銫(1.95 g，5.98 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物在110℃下攪拌4小時。過濾後，濃縮濾液且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈白色固體狀之4-苯甲基-7-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(250 mg，75%)。MS (ESI): *m/z* = 258.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 4-苯甲基-7-氟-3-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



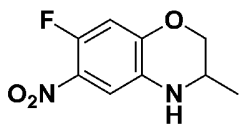
在0℃下向4-苯甲基-7-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(250 mg，0.97 mmol)於THF (10 mL)中之混合物逐滴添加溴化甲基鎂(3M乙醚溶液，1.3 mL，3.89 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至0℃且添加乙酸(2 mL)，接著添加硼氫化鈉(92 mg，2.43 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌12小時且接著傾倒至冰水中。將水相用乙酸乙酯(10 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈白色固體狀之4-苯甲基-7-氟-3-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(220 mg，67%)。MS (ESI): *m/z* = 258.2 $[M+1]^+$。

步驟C. 7-氟-3-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



將4-苯甲基-7-氟-3-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(220 mg，0.86 mmol)及10%鈀/碳(40 mg)於乙醇(20 mL)中之混合物在40℃下在氫氣氛圍下攪拌4小時。濾出固體且在減壓下濃縮濾液，得到呈淡色油狀之7-氟-3-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(100 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 168.2 $[M+1]^+$。

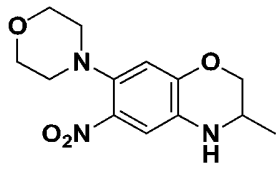
步驟D. 7-氟-3-甲基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



在0℃下向7-氟-3-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(100 mg，0.60 mmol)於濃硫酸(4 mL)中之溶液中添加硝酸胍(73 mg，0.60

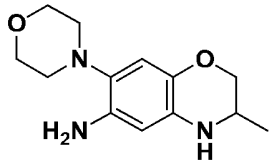
mmol)。接著將混合物在0℃下攪拌30分鐘且傾倒至冰水中。將水相用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈紅色固體狀之7-氟-3-甲基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(80 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 213.2 $[M+1]^+$。

步驟E. 3-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



將7-氟-3-甲基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(80 mg，0.38 mmol)、嗎啉(49 mg，0.57 mmol)及碳酸銫(246 mg，0.75 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在85℃下攪拌18小時。混合物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈紅色油狀之3-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(80 mg，61%)。MS (ESI): *m/z* = 280.1 $[M+1]^+$。

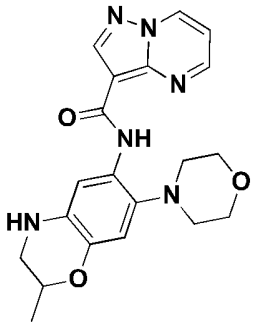
步驟F. *N*-(3-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



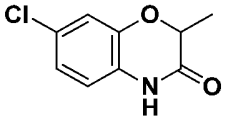
將3-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-胺(43 mg，0.17 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(33 mg，0.21 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(107 mg，0.21 mmol)及二異丙基乙胺(44 mg，0.34 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在20℃下攪拌16小時。粗物質藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶

液)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(3-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(15 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.52 (s, 1H),9.36 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H),8.93 (dd, *J* = 1.6, 4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H),), 7.78 (s, 1H),7.33 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H),6.66 (s, 1H),5.81(s, 1H), 4.13-4.08(m, 1H),3.87-3.80(m, 4H),3.61 (dd, *J* = 8, 10 Hz, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.78-2.71 (m,4H), 1.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 395.2 $[M+1]^+$。

實例11. *N*-(2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

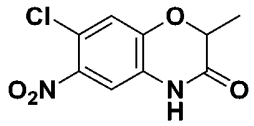


步驟A. 7-氯-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



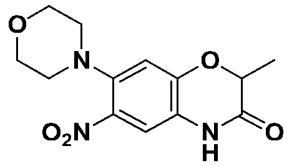
將2-胺基-5-氯苯酚(2.26 g，15.73 mmol)、2-溴丙酸乙酯(4.27 g，23.6 mmol)及碳酸銫(15.39 g，47.2 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物在20℃下攪拌18小時。過濾且濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈灰色固體狀之7-氯-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(1.4 g，42%)。MS (ESI): *m/z* = 198.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 7-氯-2-甲基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



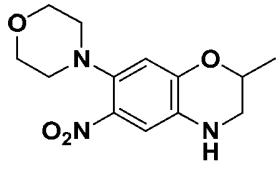
在0℃下向7-氯-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(664 mg，3.36 mmol)於濃硫酸(10 mL)中之溶液中添加硝酸胍(410 mg，3.36 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，接著傾倒至冰水中。將水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈灰色固體狀之7-氯-2-甲基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(660 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 243.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



將7-氯-2-甲基-6-硝基-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(151 mg，0.62 mmol)於嗎啉(2 mL)中之混合物在密封管中在120℃下攪拌16小時。將混合物濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈紅色油狀之2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(180 mg，78%)。MS (ESI): *m/z* = 294.2 $[M+1]^+$。

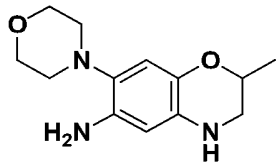
步驟D. 2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



向2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-4H-1,4-苯并噁嗪-3-酮(183.0 mg，0.62 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加硼烷(1M THF溶液，2.5 mL，2.5 mmol)。將混合物在65℃下攪拌2小時。混合物冷卻至0 ºC且逐滴添加

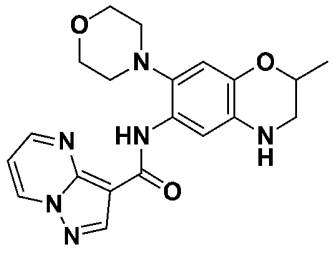
甲醇(10 mL)。將混合物在回流下攪拌1小時。濃縮後，得到呈紅色油狀之2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(180 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 280.2 $[M+1]^+$。

步驟E. 2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺



將2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(180 mg，0.64 mmol)及10%鈀/碳(40.0 mg)於乙酸乙酯(30 mL)中之混合物在40℃下在氫氣氛圍下攪拌2小時。過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈深灰色油狀之2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(162 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 250.2 $[M+1]^+$。

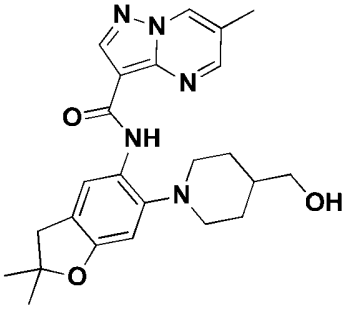
步驟F. *N*-(2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(162 mg，0.65 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(127 mg，0.78 mmol)、二異丙基乙胺(236 mg，1.95 mmol)及六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(508 mg，0.97 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在25℃下攪拌4小時。殘餘物藉由製備型HPLC (phenomenex，Gemini C18，21.2×100 mm，5um，110A： A：乙腈

25-35%；B：含0.05% TFA之水)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg，39%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.92 (dd, J =1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33(dd, J =4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 3.82-3.84 (m, 4H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 2.74-2.76 (m, 4H), 1.26 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。MS (ESI): m/z = 395.1 $[M+1]^+$。

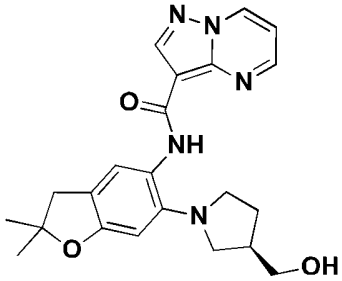
實例12. *N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



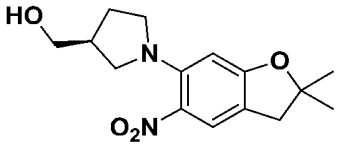
向裝備有攪拌棒之燒瓶中饋入6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(實例7，步驟A) (127.53 mg，0.72 mmol)且饋入氮氣氛圍。添加DMF (10 mL)且混合物冷卻至0℃。添加六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(359.01 mg，0.69 mmol)，接著添加2,4,6-三甲基吡啶(83.44 mg，0.69 mmol)。添加[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(實例4，步驟B) (173.0 mg，0.63 mmol)且移除冰浴，允許反應在室溫下攪拌3小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，A：乙腈45-75%及0.01% NH_3；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-

(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(173.0 mg，63%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2Hz, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.83-1.62 (m, 5H), 1.48(s,6H)。MS (ESI): *m/z* = 436.3 $[M+1]^+$。

實例13. (S)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

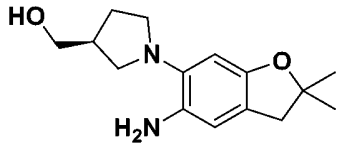


步驟A. (S)-(1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基)甲醇



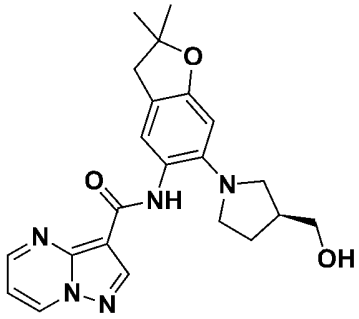
將6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(實例3，步驟F) (133.0 mg，0.62 mmol)、(*S*)-吡咯啶-3-基甲醇(94.83 mg，0.94 mmol)及碳酸鉀(215.5 mg，3.15 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈黃色油狀之[(3S)-1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基]甲醇(254 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 293.2 $[M+1]^+$。

步驟B. (S)-(1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基)甲醇



將[(3S)-1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基]甲醇(254.0 mg，0.87 mmol)及10%鈀/碳(25 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且濃縮後，殘餘物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(2:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈紅色油狀之[(3S)-1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基]甲醇(102 mg，44%)。MS (ESI): *m/z* = 263.2 $[M+1]^+$。

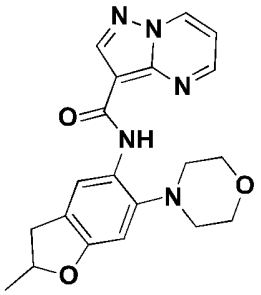
步驟C. (S)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



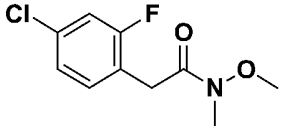
將[(3S)-1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基]甲醇(78.0 mg，0.30 mmol)及三甲胺(90.26 mg，0.89 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (80.98 mg，0.45 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。將反應在25℃下攪拌1小時。殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，A：乙腈45-75%及0.01%氨水；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之(S)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(78.5 mg，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ

9.97 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.56-3.22 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.97-2.82 (m,2H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.48(s,6H)。MS (ESI): *m/z* = 408.3 $[M+1]^+$。

實例14. *N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

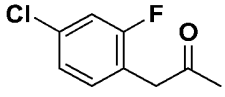


步驟A. 2-(4-氯-2-氟苯基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺



將2-(4-氯-2-氟-苯基)乙酸(5.00 g，26.51 mmol)、*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(7.76 g，79.54 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(7.62 g，39.77 mmol)及4-二甲胺基吡啶(4.85 g，39.77 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物在20℃下攪拌16小時。將反應混合物真空濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之2-(4-氯-2-氟-苯基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-乙醯胺(4.65 g，73%)。MS (ESI): *m/z* = 232.1 $[M+1]^+$。

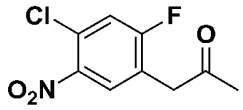
步驟B. 1-(4-氯-2-氟苯基)丙-2-酮



在-78℃下在氮氣下向2-(4-氯-2-氟-苯基)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-乙醯

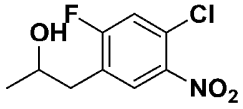
胺(4.65 g，20.07 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物逐滴添加溴化甲基鎂(3.0 m乙醚溶液，8.03 mL，24.09 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌30分鐘。反應藉由添加50 mL水淬滅。將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將合併之有機相用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈淡黃色泡沫狀之1-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-酮(2.65g, 67.2%)。MS (ESI): *m/z* = 187.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 1-(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丙-2-酮



在0℃下向1-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-酮(373.22 mg，2 mmol)於硫酸(1 mL)中之溶液中添加2-側氧基肼甲脒2-氧化物(229.0 mg，2.20 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌2小時。將混合物傾倒至冰水中且添加乙酸乙酯(50 mL)。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之1-(4-氯-2-氟-5-硝基-苯基)丙-2-酮(400 mg，78%)。MS (ESI): *m/z* = 232.1 $[M+1]^+$。

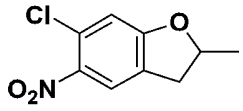
步驟D. 1-(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丙-2-醇



在0℃下向1-(4-氯-2-氟-5-硝基-苯基)丙-2-酮(200 mg，0.86 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(65 mg，1.72 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌1小時。反應藉由添加飽和氯化銨溶液淬滅。將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將合併之有機相用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈淡黃色固體狀之1-(4-氯-2-氟-5-硝基苯基)丙

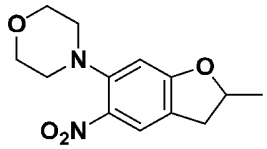
-2-醇(160 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 234.2 $[M+1]^+$。

步驟E. 6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃



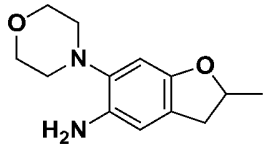
將1-(4-氯-2-氟-5-硝基-苯基)丙-2-醇(105 mg，0.45 mmol)及第三丁醇鉀(100 mg，0.90 mmol)於THF (5 mL)中之混合物在60℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，將反應物真空濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈淡黃色泡沫狀之6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(50 mg，52.1%)。MS (ESI): *m/z* = 214.2 $[M+1]^+$。

步驟F. 4-(2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



將6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(100.0 mg，0.47 mmol)於嗎啉(2 mL)中之混合物在密封管中在110℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，將反應物真空濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(5:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈淡黃色固體狀之4-(2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(85 mg，65%)。MS (ESI): *m/z* = 265.2 $[M+1]^+$。

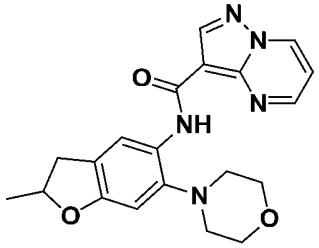
步驟G. 2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將4-(2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(85 mg，0.32

mmol)及10%鈀/碳(8.5 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。濾出固體且在減壓下濃縮濾液，得到呈無色泡沫狀之2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(55 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 235.2 $[M+1]^+$。

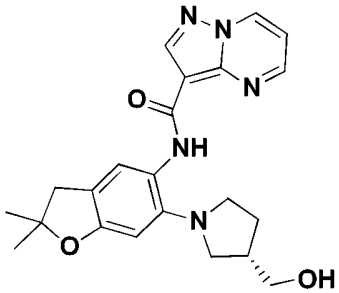
步驟H. *N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



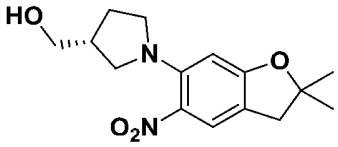
在0℃下攪拌2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(55 mg，0.23 mmol)及三乙胺(23 mg，0.23 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液。添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (42 mg，0.23 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液。將所得混合物在20℃攪拌下1小時。添加甲醇(2 mL)。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，A：乙腈45-75%及0.01% NH3；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(45 mg，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.47 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* =2, 4.4 Hz, 1H), 8.45 (s,1H), 7.07 (dd, *J* =4.0, 6.8 Hz, 1H),6.67 (s, 1H),4.97-4.92(m, 1H), 3.96-3.94 (m, 4H), 3.34 (dd, *J* =8.8, 15.6 Hz, 1H),2.93-2.91 (m, 4H), 2.84 (dd, *J* =7.6, 15.6 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 380.2 $[M+1]^+$。

實例15. (R)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二

氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

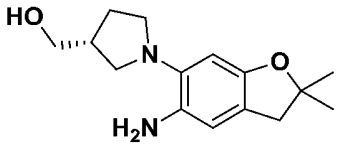


步驟A. (R)-(1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基)甲醇



將6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(141.0 mg，0.67 mmol)、(R)-吡咯啶-3-基甲醇(101.3 mg，1 mmol)及碳酸鉀(230.19 mg，1.67 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈黃色油狀之[(3R)-1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基]甲醇(272 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 293.2 $[M+1]^+$。

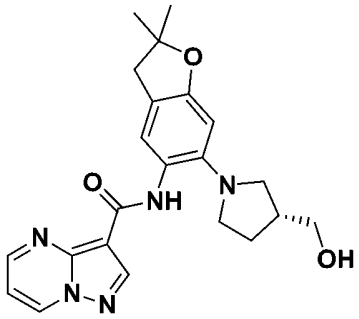
步驟B. (R)-(1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基)甲醇



將[(3R)-1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基]甲醇(272.0 mg，0.93 mmol)及10%鈀/碳(27 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，殘餘物經矽膠管柱，乙酸乙酯/石油醚(2:1)溶離來純化，得到呈紅色油狀之[(3R)-1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基]甲醇

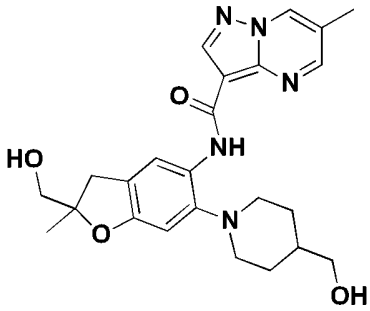
(108 mg，43%)。MS (ESI): *m/z* = 263.2 $[M+1]^+$。

步驟C. (R)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

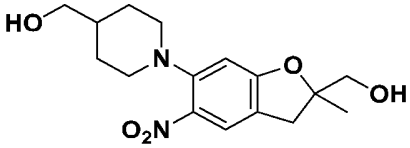


將[(3R)-1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)吡咯啶-3-基]甲醇(108.0 mg，0.41 mmol)及三甲胺(124.97 mg，1.23 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (112.12 mg，0.62 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。將反應在25℃下攪拌1小時。殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，A：乙腈45-75%及0.01% NH3；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之(R)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(101.3 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.90 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 1.2, 6.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.91-2.75 (m,2H), 2.53-2.42(m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.41(s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 408.2 $[M+1]^+$。

實例16. *N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

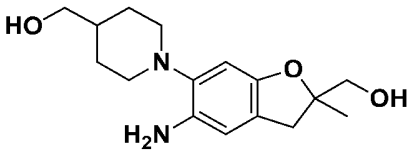


步驟A. (1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇、哌啶-4-基甲醇(中間物2) (150 mg，0.62 mmol)於哌啶-4-基甲醇(1.42 g，12.31 mmol)中之混合物在110℃下攪拌18小時。將混合物濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之(1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇(100 mg，50%)。MS (ESI): *m/z* = 323.1 $[M+1]^+$。

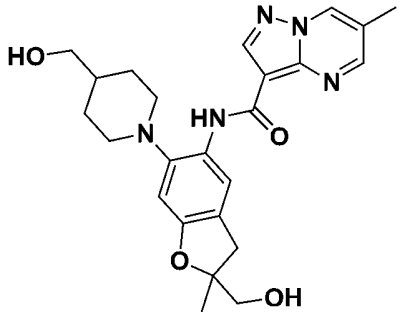
步驟B. (1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇



將(1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.31 mmol)及10%鈀/碳(25 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。將固體過濾。在減壓下濃縮濾液，得到呈淡綠色油狀之(1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇(80 mg)，其未經進一步純化直接用

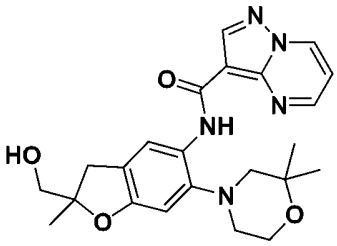
於下一步。MS (ESI): *m/z* = 293.2 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

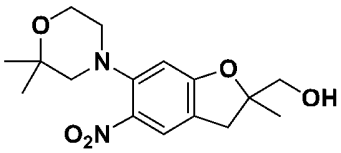


將(1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇(80 mg，0.27 mmol)、6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(69 mg，0.39 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(255 mg，0.49 mmol)及二異丙基乙胺(118 mg，0.98 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在25℃下攪拌3小時。混合物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(65 mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz,DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.64-3.66 (m,4H), 3.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.07-3.10 (m , 2H), 2.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.00-2.02 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 5H), 1.54 (s, 1H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 452.2 $[M+1]^+$。

實例17. *N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

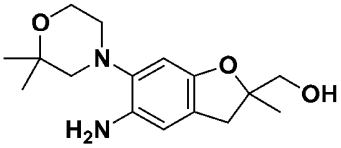


步驟A. (6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



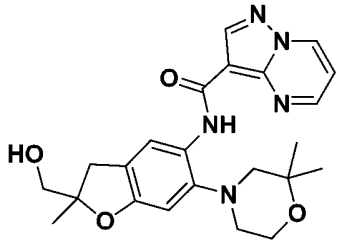
將(6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2)(130 mg，0.53 mmol)於2,2-二甲基嗎啉(1 mL)中之混合物在密封管中在100℃下攪拌18小時。在冷卻至室溫且在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(2:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(95 mg，55 %)。MS (ESI): m/z = 323.2 $[M+1]^+$。

步驟B. (5-胺基-6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(95 mg，0.29 mmol)及10%鈀/碳(9.5 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。濾出固體且在減壓下濃縮濾液，得到呈無色泡沫狀之(5-胺基-6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(55 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 293.2 $[M+1]^+$。

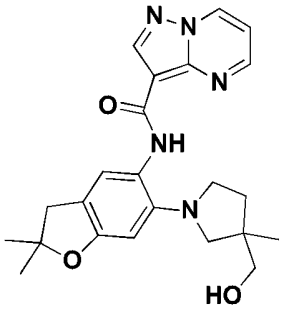
步驟C. *N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



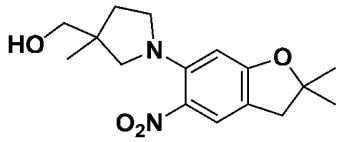
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(34 mg，0.21 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(109 mg，0.21 mmol)及2,3,4-三甲基吡啶(46 mg，0.38 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加(5-胺基-6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(55 mg，0.19 mmol)且攪拌18小時。向反應添加水。將水相用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。將合併之相用鹽水洗滌，經硫酸鹽乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(20:1)作為溶離溶劑來純化，得到所需產物。產物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10 um；A：乙腈15-30%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來進一步純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(48 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.97 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* =1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* =1.6, 4.4Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.33(dd, *J* =4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.05 (t, *J* =6.0 Hz, 1H), 3.82-3.74(m, *2*H), 3.48-3.40(m, *2*H), 3.20 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H),1.35 (s, 6H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 438.3 $[M+1]^+$。

實例18. *N*-(6-(3-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-

二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

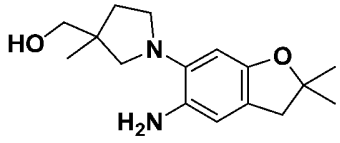


步驟A. (1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基吡咯啶-3-基)甲醇



將6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(100 mg，0.47 mmol)、(3-甲基吡咯啶-3-基)甲醇鹽酸鹽(144 mg，0.95 mmol)及碳酸銫(308 mg，0.94 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。添加水。將水相用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)來純化，得到呈黃色油狀之(1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基吡咯啶-3-基)甲醇(149 mg，95%)。MS (ESI): *m/z* = 307.1 $[M+1]^+$。

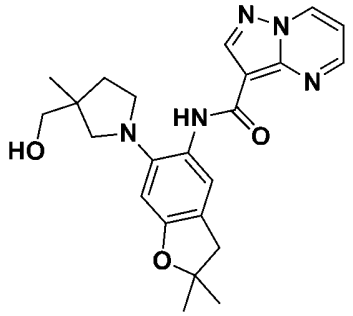
步驟B. (1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基吡咯啶-3-基)甲醇



將(1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基吡咯啶-3-基)甲醇(100 mg，0.33 mmol)及10%鈀/碳(40 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾反應物且在減壓下濃

縮濾液，得到呈淡綠色油狀之(1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基吡咯啶-3-基)甲醇(90 mg，49%)。MS (ESI): *m/z* = 277.1 $[M+1]^+$。

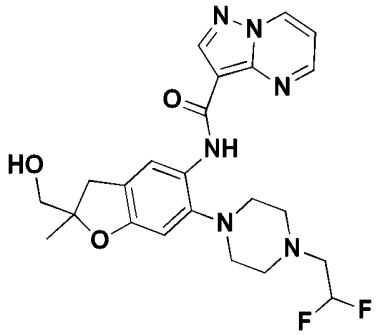
步驟C. *N*-(6-(3-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



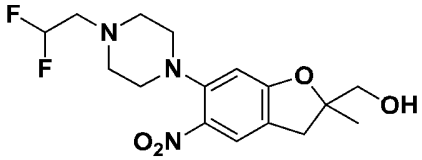
將(1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-3-甲基吡咯啶-3-基)甲醇(90 mg，0.32 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(64 mg，0.39 mmol)及六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(118 mg，0.98 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在25℃下攪拌2小時。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um，19×250 mm，A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-(3-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(50 mg，36%)。1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.76-8.80 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.01 (dd, *J*=4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 1.94-2.01 (m, 1H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 422.2 $[M+1]^+$。

實例19. *N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-

3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

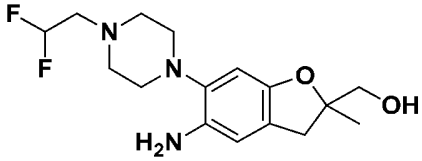


步驟A. [6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(120.0 mg，0.49 mmol)、1-(2,2-二氟乙基)哌嗪鹽酸鹽(720.0 mg，3.86 mmol)及碳酸銫(820.0 mg，2.52 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物在90℃下攪拌5天。將反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)及水稀釋。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(65 mg，37%)。MS (ESI): *m/z* =358.2 $[M+1]^+$。

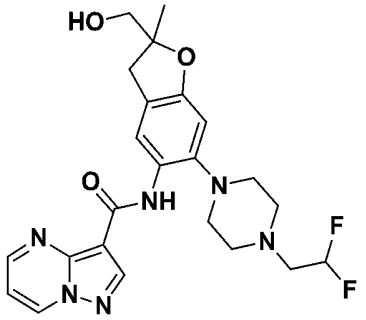
步驟B. [5-胺基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(65.0 mg，0.18 mmol)及10%鈀/碳(25.0 mg)於甲醇(8 mL)中之

混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且濃縮後，得到呈棕色油狀之[5-胺基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(55 mg，92%)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =328.1 $[M+1]^+$。

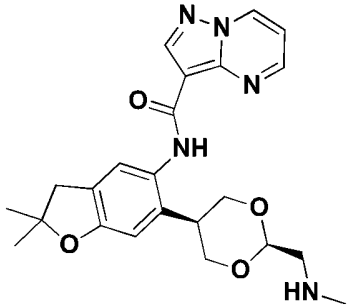
步驟C. *N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



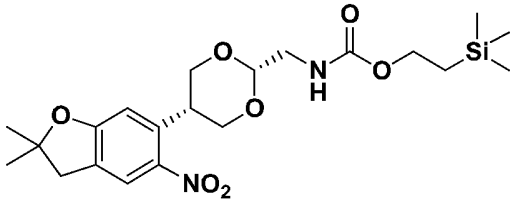
向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(44.0 mg，0.27 mmol)及二異丙基乙胺(0.08 mL，0.51 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(130.0 mg，0.34 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。向混合物添加[5-胺基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(55.0 mg，0.17 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液且將混合物在25℃下攪拌3小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(36.4 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.37 (dd, *J*=2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J*=1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s,1H), 7.35 (dd, *J*=4, 6.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (tt, *J*=4.4, 14 Hz, 1H), 5.05 (t, *J*=5.6 Hz,1H), 3.49-3.37 (m,

2H), 3.19 (d, *J*= 16Hz, 1H), 2.94-2.72 (m, 11H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =473.2 $[M+1]^+$。

實例20. *順式*-*N*-[2,2-二甲基-6-[2-(甲基胺基甲基)-1, 3-二噁烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

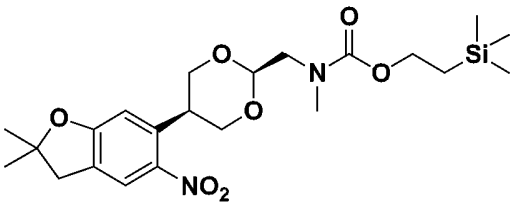


步驟A. 順式-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1, 3-二噁烷-2-基]甲基]胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯



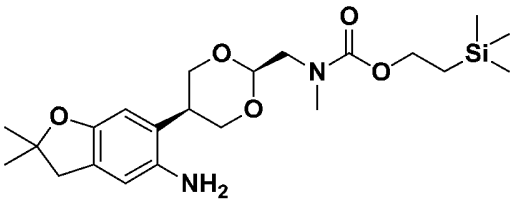
將2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)丙-1,3-二醇(80.0 mg，0.30 mmol)、*N*-(2,2-二甲氧基乙基)胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(223.99 mg，0.90 mmol)及4-甲苯磺酸(3.0 mg，0.02 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物在密封管中在110℃下攪拌72小時。將混合物用三乙胺中和。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之*順式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(40 mg，30%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.70 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.24 -4.06 (m, 6H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.49(s, 6H), 0.94 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 0.00(s, 9H)。MS (ESI): *m/z* = 475.1 $[M+Na]^+$。

步驟B. ***順式*-2-三甲基矽烷基乙基-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸酯**



在0℃下向*順式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(45.0 mg，0.10 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物添加氫化鈉(30.0 mg，0.75 mmol)且攪拌10分鐘。向混合物添加碘甲烷(0.02 mL，0.28 mmol)且將反應在20℃下攪拌1小時。將混合物傾倒至水中。將水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機物用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之*順式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(37 mg，80%)。MS (ESI): *m/z* = 489.1 $[M+Na]^+$。

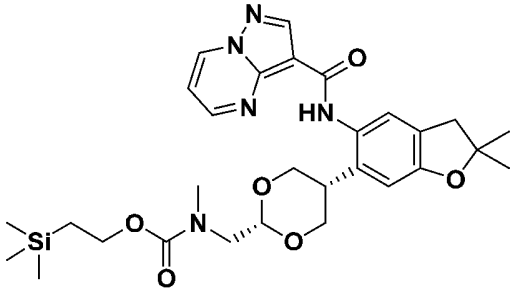
步驟C. ***順式*-*N*-[[5-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯**



將*順式*-*N*-[[5-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(37.0 mg，0.08 mmol)及10%鈀/碳(15.0 mg)於甲醇(8 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在20℃下攪拌1小時。過濾且濃縮後，得到呈無色油狀之*順式*-2-三甲基

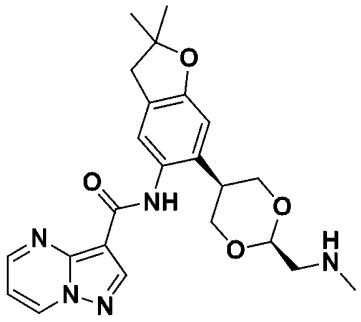
矽烷基乙基-*N*-[[5-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸酯(33 mg，95%)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 437.2 $[M+1]^+$。

步驟D. *順式*-2-三甲基矽烷基乙基-*N*-[[5-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸酯



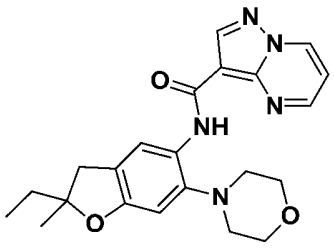
向*順式*-2-三甲基矽烷基乙基-*N*-[[5-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸酯(32.0 mg，0.07 mmol)、三乙胺(25.0 mg，0.25 mmol)及4-二甲胺基吡啶(2.0 mg，0.02 mmol)於THF (5 mL)中之混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(20.0 mg，0.11 mmol)且在20℃下攪拌1小時。向混合物添加甲醇(2 mL)，接著混合物濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用甲醇:DCM (1:20)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之*順式*-2-三甲基矽烷基乙基-*N*-[[5-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸酯(17 mg，40%)。MS (ESI): *m/z* = 604.2 $[M+Na]^+$。

步驟E. *順式*-*N*-[2,2-二甲基-6-[2-(甲基胺基甲基)-1,3-二噁烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

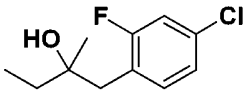


在0℃下向*順式*-*N*-[[5-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-1,3-二噁烷-2-基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸2-三甲基矽烷基乙酯(17.0 mg，0.03 mmol)於DCM (0.40 mL)中之混合物添加三氟乙酸(200.0 uL)且攪拌1小時。將混合物用三乙胺中和。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*順式*-*N*-[2,2-二甲基-6-[2-(甲基胺基甲基)-1,3-二噁烷-5-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(7.9 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz,1H), 8.74(s, 1H),8.65 (dd, *J* =1.6, 4.0 Hz,1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 4.81 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 4.18(dd, *J*=3.2, 11.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.98 -2.93 (m, 1H), 2.81(d, *J* =4.8 Hz, 2H), 2.46(s, 3H), 1.50(s, 6H)。MS (ESI): *m/z* =438.3 $[M+1]^+$。

實例21. *N*-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

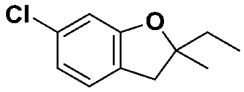


步驟A. 1-(4-氯-2-氟苯基)-2-甲基丁-2-醇



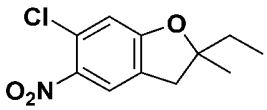
在-78℃下在氮氣氛圍下向1-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-酮(300 mg，1.61 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中逐滴添加溴化乙基鎂(1 m THF溶液，1.93 mL，1.93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將反應用飽和氯化銨溶液淬滅。將水相用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀之1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-丁-2-醇(300 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 199.1 $[M-OH]^+$。

步驟B. 6-氯-2-乙基-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃



將1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-甲基-丁-2-醇(300 mg，1.38 mmol)及第三丁醇鉀(387 mg，3.46 mmol)於THF (20 mL)中之混合物在65℃下攪拌3小時。添加水且將水溶液用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:100)來純化，得到呈無色油狀之6-氯-2-乙基-2-甲基-3H-苯并呋喃(132 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

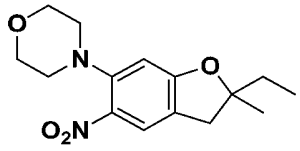
步驟C. 4-(2-乙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



向6-氯-2-乙基-2-甲基-3H-苯并呋喃(132 mg，0.67 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物逐滴添加硝酸(0.5 mL)且將混合物攪拌30分鐘。將

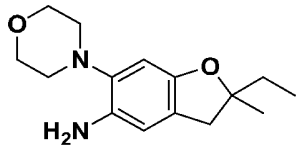
混合物傾倒至冰水中。將水相用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將有機相用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黑色固體狀之6-氯-2-乙基-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(126 mg，67%)。MS (ESI): m/z = 242.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 4-(2-乙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



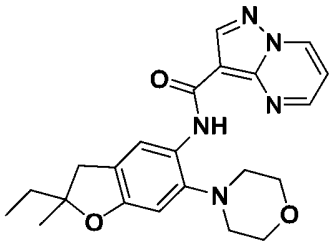
將6-氯-2-乙基-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(132 mg，0.55 mmol)於嗎啉(2 mL)中之混合物在120℃下攪拌18小時。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(15:100)來純化，得到呈黃色油狀之4-(2-乙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(106 mg，42%)。MS (ESI): m/z = 293.2 $[M+1]^+$。

步驟E. 2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



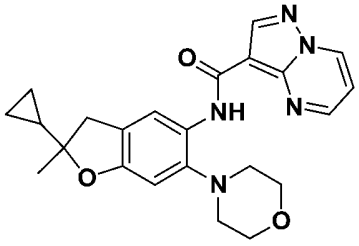
將4-(2-乙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(106 mg，0.35 mmol)及10%鈀/碳(40 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾反應物且在減壓下濃縮濾液，得到呈淡綠色油狀之(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(77 mg，68%)。MS (ESI): m/z = 263.3 $[M+1]^+$。

步驟F. *N*-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

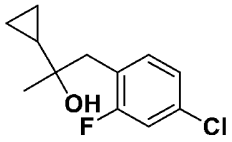


向2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(80 mg，0.30 mmol)及三乙胺(92 mg，0.91 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (83 mg，0.46 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，濃縮且藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，A：乙腈45-75%及0.01%氨水；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(70 mg，56%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.46 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 6.8Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 3.94-3.96 (m, 4H), 3.09 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H) 2.91-2.93 (m, 4H), 1.78 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.2Hz, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 408.2 $[M+1]^+$。

實例22. *N*-(2-環丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

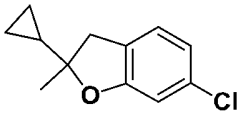


步驟A. 1-(4-氯-2-氟苯基)-2-環丙基丙-2-醇



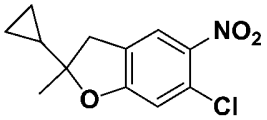
在-78℃下在氮氣氛圍下向1-(4-氯-2-氟-苯基)丙-2-酮(300 mg，1.61 mmol)於THF (10 mL)中之混合物逐滴添加溴化環丙基鎂(0.5 M THF溶液，3.86 mL，1.93 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用飽和氯化銨溶液(20 mL)淬滅且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淡色油狀之1-(4-氯-2-氟苯基)-2-環丙基丙-2-醇(350 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 211.1 [M-OH]+

步驟B. 6-氯-2-環丙基-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃



將1-(4-氯-2-氟苯基)-2-環丙基丙-2-醇(317 mg，1.38 mmol)及第三丁醇鉀(387 mg，3.46 mmol)於THF (20 mL)中之混合物在65℃下攪拌3小時。添加水且將水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:100)來純化，得到呈淡色油狀之6-氯-2-環丙基-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃(82 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* =1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.11-1.16 (m, 1H), 0.44-0.49 (m, 3H), 0.33-0.37 (m, 1H)。

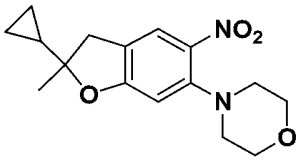
步驟C. 6-氯-2-環丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃



在25℃下向6-氯-2-環丙基-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃(82 mg，0.38 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加硝酸(0.5 mL)且將混合物攪

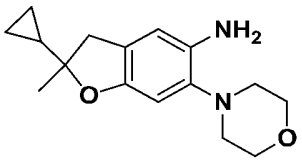
拌30分鐘。將混合物傾倒至冰水中且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將有機相用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到用呈黑色固體狀之6-氯-2-環丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(100 mg，粗物質)。MS (ESI): *m/z* = 254.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 4-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



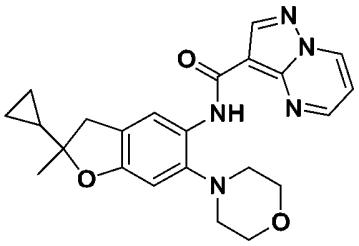
將6-氯-2-環丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(100 mg，0.39 mmol)於嗎啉(2 mL)中之混合物在120℃下攪拌18小時。將混合物濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(15:100)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之4-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(130 mg，49%)。MS (ESI): *m/z* = 305.1 $[M+1]^+$。

步驟E. 2-環丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



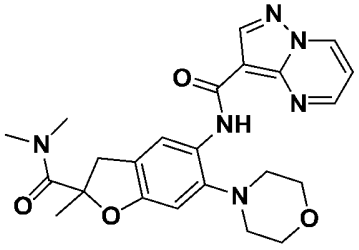
將4-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(130 mg，0.35 mmol)及10%鈀/碳(40 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在25℃下在H_2氛圍下攪拌1小時。過濾反應物且在減壓下濃縮濾液，得到呈淡綠色油狀之2-環丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(63 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 275.2 $[M+1]^+$。

步驟F. *N*-(2-環丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

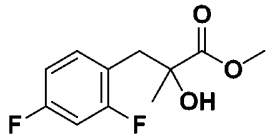


向2-環丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(63 mg，0.23 mmol)及三乙胺(70 mg，0.69 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (63 mg，0.34 mmol)。將混合物在25℃下攪拌3小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，A：乙腈45-75%及0.01% NH_3；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-環丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(30 mg，31%)。^{1}HNMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ 10.45 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* =2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76(dd, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 4.0, 6.8Hz), 6.63 (s, 1H), 3.93-3.95 (m, 4H), 3.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.89- 2.92 (m, 4H),1.43 (s, 3H), 1.15- 1.19 (m, 1H), 0.40-0.49 (m, 4H)。MS (ESI): *m/z* = 420.2 $[M+1]^+$。

實例23. *N*-(2-(二甲胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

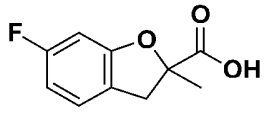


步驟A. *3-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸酯*



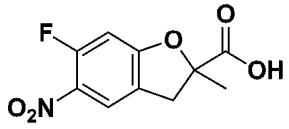
在回流下向鎂(1206.62 mg，50.28 mmol)及碘(89.38 mg，0.35 mmol)於乙醚(*50 mL)*中之溶液中逐滴添加2,4-二氟苯甲基溴(4140.0 mg，20 mmol)且將所得混合物攪拌30分鐘。接著*在-78℃下*此溶液添加至丙酮酸甲酯(2055.73 mg，20.14 mmol)於乙醚(*50 mL)*中之溶液中，*接著在室溫下2小時。添加飽和氯化銨及乙酸乙酯(200 mL)。分離出有機相且經乙酸乙酯乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:20至1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之3-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯(4000 mg，87%)*。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.10 (m, 1H) 6.84-6.70 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.09 (d, J=14 Hz, 1H), 2.92 (d, d, J=13.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H)。

步驟B. 6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸



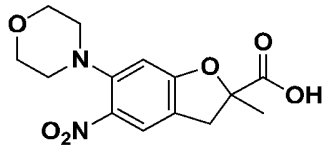
在*65℃*下將3-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯(4000.0 mg，17.38 mmol)及第三丁醇鉀(4874.2 mg，43.44 mmol)之混合物在THF (180 mL)中攪拌18小時。冷卻至室溫後，反應物用1N HCl酸化至pH 3。添加乙酸乙酯(200 mL)且分離出有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(3:2)來純化，得到呈黃色固體狀之6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸(650 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7.11-6.98 (m, 1H), 6.66-6.50 (m, 2H), 3.60 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.14 (d, *J*=16 Hz), 1.77 (s, 3H)。

步驟C. 6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸



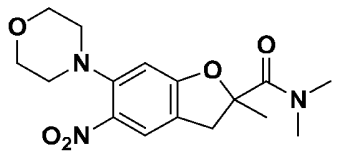
在20℃下向6-氟-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(500.0 mg，2.55 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加發煙硝酸(845.23 mg，12.74 mmol)。將混合物攪拌30分鐘。將混合物傾倒至冰水中。將水相用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將合併之有機相用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈淡黃色泡沫狀之6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(580 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 242.0 $[M+1]^+$。

步驟D. 2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸



將6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(280.00 mg，1.16 mmol)、嗎啉(202.29 mg，2.32 mmol)及碳酸銫(1513.12 mg，4.64 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在20℃下攪拌16小時。過濾混合物且真空濃縮濾液，得到呈棕色油狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(300 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 309.1 $[M+1]^+$。

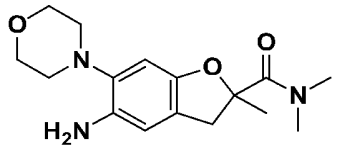
步驟E. *N*,*N*,2-三甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醯胺



將2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸(120.0 mg，0.39

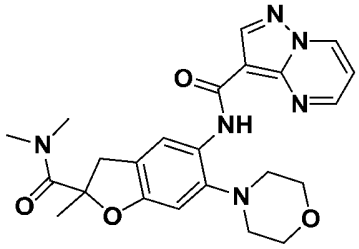
mmol)、*N,N*-二甲胺鹽酸鹽(63.48 mg，0.78 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(296.0 mg，0.78 mmol)及二異丙基乙胺(201.10 mg，1.56 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在20℃下攪拌2小時。添加水且將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將合併之有機相用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)來純化，得到呈淡黃色固體狀之*N,N*,2-三甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲醯胺(100 mg，69%)。MS (ESI): *m/z* = 336.2 $[M+1]^+$。

步驟F. 5-胺基-*N,N*,2-三甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醯胺



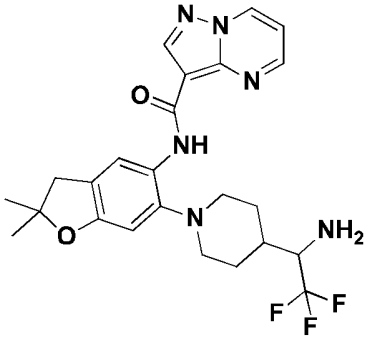
將*N,N*,2-三甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲醯胺(100.00 mg，0.30 mmol)及10%鈀/碳(10 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。過濾反應物且在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之5-胺基-*N,N*,2-三甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-甲醯胺(100 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 306.2 $[M+1]^+$。

步驟G. *N*-(2-(二甲胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

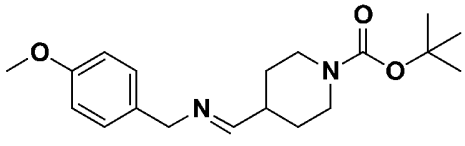


將5-胺基-*N*,*N*,2-三甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-甲醯胺(100.00 mg，0.33 mmol)及三乙胺(66.27 mg，0.65 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物在0℃下攪拌。逐滴添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (71.36 mg，0.39 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液。將混合物在20℃下攪拌1小時。添加甲醇(3 mL)。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，A：乙腈50-70%及0.01% NH_3；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-[2-(二甲胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(60 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 9.38(d, *J* =6.8 Hz, 1H), 8.95(d, *J* =1.6, 4Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.35(dd, *J* =4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.90 (d, *J* =16 Hz, 1H), 3.86-3.83(m, 4H), 3.16(s, 3H), 3.05 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 4H), 1.58(s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 451.2 $[M+1]^+$。

實例24. *N*-[6-[4-(1-胺基-2,2,2-三氟-乙基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

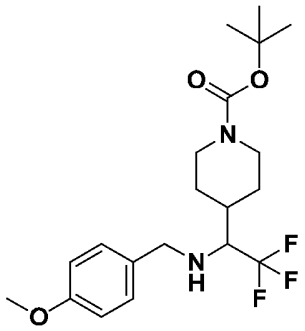


步驟A. 4-((4-甲氧基苯甲基亞胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



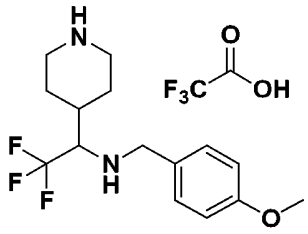
將4-甲醯基-1-哌啶甲酸第三丁酯(1.07 g，5 mmol)、4-甲氧基苯甲胺(685.9 mg，5 mmol)、4Å分子篩(1.00 g，5 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物攪拌18小時。過濾且濃縮後，得到呈無色油狀之4-((4-甲氧基苯甲基亞胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.66g)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 333.3 $[M+1]^+$。

步驟B. 4-(2,2,2-三氟-1-(4-甲氧基苯甲基胺基)乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



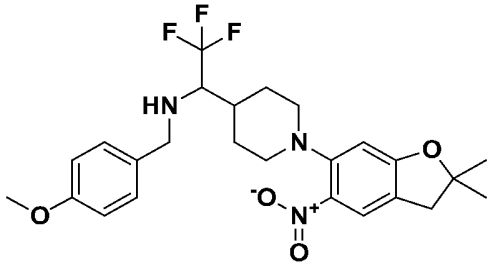
在室溫下向4-[(Z)-(4-甲氧基苯基)甲基亞胺基甲基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.66 g，5 mmol)、(三氟甲基)三甲基矽烷(1.07 g，7.5 mmol)及氟化氫鉀(585.0 mg，7.5 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物逐滴添加三氟乙酸(427.5 mg，3.75 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時。添加水且水相藉由乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10至1:6)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之4-[2,2,2-三氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]乙基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.08 g，50%)。MS (ESI): *m/z* = 303.2 $[M-100]^+$

步驟C. 2,2,2-三氟-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(4-哌啶基)乙胺三氟乙酸鹽



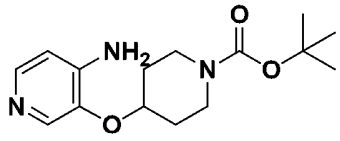
向4-[2,2,2-三氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]乙基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.37 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(0.3 mL)且將所得混合物在25℃下攪拌2小時。反應混合物濃縮至乾，得到呈三氟乙酸鹽形式之2,2-三氟-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(4-哌啶基)乙胺(100 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 303.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 1-[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]-2,2,2-三氟-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙胺



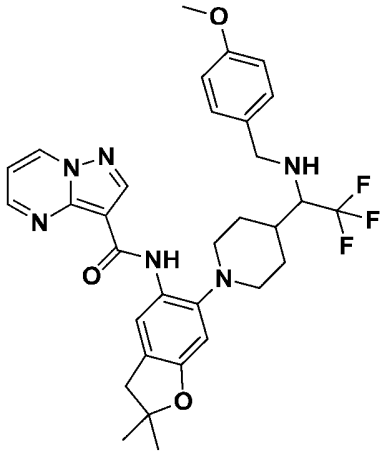
將6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(100 mg，0.47 mmol)、2,2,2-三氟-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1-(4-哌啶基)乙胺三氟乙酸鹽(170 mg，0.56 mmol)及碳酸銫(490 mg，1.5 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。接著添加水且將水相用乙酸乙酯(3× 20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(0-25%)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之1-[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]-2,2,2-三氟-*N*-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙胺(190 mg，74%)。MS (ESI): *m/z* = 494.3 $[M+1]^+$。

步驟E. 4-[(4-胺基-3-吡啶基)氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯



將1-[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]-2,2,2-三氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]乙胺(180 mg，0.36 mmol)、鐵粉(420 mg，7.52 mmol)及氯化銨(396 mg，7.4 mmol)於乙醇(10 mL)及水(2 mL)中之混合物*在80℃下*攪拌*2小時。過濾且濃縮後，殘餘物藉由矽膠管柱層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(20%-50%)來純化，得到呈黃色固體狀之*4-[(4-胺基-3-吡啶基)氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(110 mg，97%)。*MS (ESI)*: *m/z* = 464.3 $[M+1]^+$。

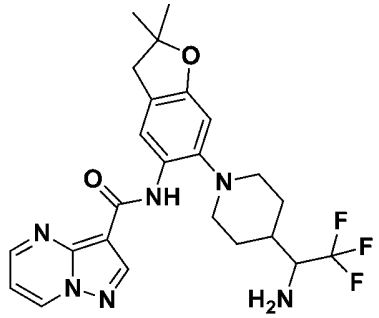
步驟F. *N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2,2,2-三氟-1-((4-甲氧基苯甲基)胺基)乙基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將2,2-二甲基-6-[4-[2,2,2-三氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]乙基]-1-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-胺(105 mg，0.23 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(60 mg，0.37 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(140 mg，0.37 mmol)及二異丙基乙胺(165 mg，1.28 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在25℃下攪拌3小時。混合物藉由製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[2,2-二甲基-6-[4-

[2,2,2-三氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]乙基]-1-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(95 mg，66%)。MS (ESI): *m/z* = 609.3 $[M+1]^+$。

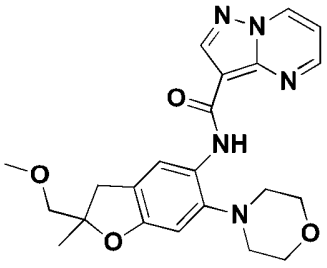
步驟G. *N*-[6-[4-(1-胺基-2,2,2-三氟-乙基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



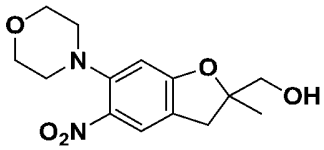
將*N*-[2,2-二甲基-6-[4-[2,2,2-三氟-1-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]乙基]-1-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(90 mg，0.15 mmol)及2,2,2-三氟乙酸(1.5 mL)之混合物在85℃下攪拌1小時。反應物用2N氨之甲醇溶液鹼化至pH 8。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-(1-胺基-2,2,2-三氟-乙基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(29.4 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 9.13 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33(s,1H), 7.30 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 4H), 2.74-2.56 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 4H), 1.408(s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 489.3 $[M+1]^+$。

實例25. *N*-(2-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-

5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

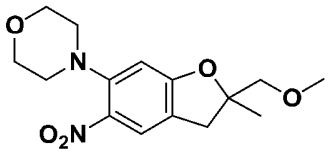


步驟A. (2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



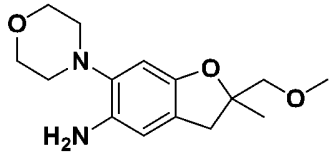
將(6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2) (310.0 mg，1.27 mmol)及嗎啉(10 mL)之混合物在120℃下攪拌18小時。將反應物濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4至2:3)來純化，得到呈橙色油狀之(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(239 mg，64%)。MS (ESI): *m/z* = 295.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 4-(2-(甲氧基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



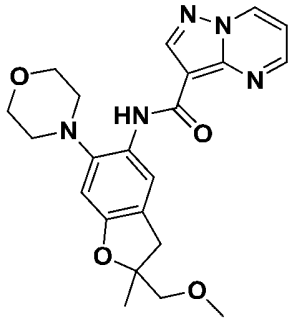
在0℃下向(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(81.0 mg，0.28 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(9.91 mg，0.41 mmol)。將混合物攪拌20分鐘。添加碘甲烷(87.9 mg，0.62 mmol)且在攪拌18小時的同時使混合物升溫至室溫。添加乙酸乙酯(10 mL)及飽和氯化銨。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮，得到4-[2-(甲氧基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]嗎啉(121 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 309.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 2-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(121.0 mg，0.39 mmol)及10%鈀/碳(10 mg)於甲醇(30 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾反應物且真空濃縮濾液，得到呈紅色油狀之[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(106 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 279.3$[M+1]^+$。

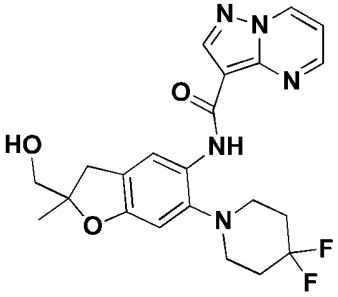
步驟D. *N*-(2-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



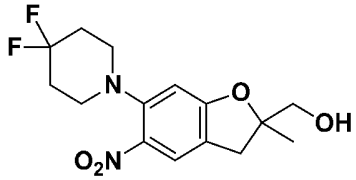
在氮氣氛圍下在0℃下向2-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(106.0 mg，0.38 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(218.4 mg，0.42 mmol)，接著添加2,4,6-三甲基吡啶(50.76 mg，0.42 mmol)。接著引入吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(71.44 mg，0.44 mmol)且移除冰浴，允許反應在室溫下攪拌18小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，A：乙腈45-75%及0.01% NH_3；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色

固體狀之[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(34.9 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.47 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 3.6, 5.6 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 3.98-3.90 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.22 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 5H), 1.48(s,3H)。MS (ESI): *m/z*= 424.1 $[M+1]^+$。

實例26. *N*-[6-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



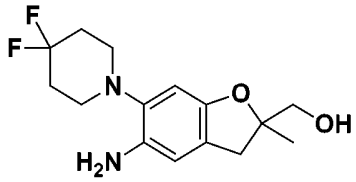
步驟A. [6-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2) (104.0 mg，0.43 mmol)、4,4-二氟哌啶鹽酸鹽(670.0 mg，4.25 mmol)及碳酸銫(920.0 mg，2.82 mmol)於DMSO (5 mL)中之混合物在90℃下攪拌16小時。將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(150 mL)萃取。將有機相用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈棕色油狀之[6-(4, 4-二氟-1-哌啶基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]

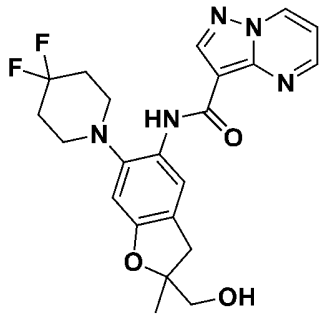
甲醇(100 mg，71%)。MS (ESI): *m/z* =329.1 $[M+1]^+$。

步驟B. [5-胺基-6-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將[6-(4, 4-二氟-1-哌啶基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(63.0 mg，0.19 mmol)及10%鈀/碳(28.0 mg)於甲醇(8 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在20℃下攪拌1小時。過濾且濃縮後，得到呈棕色油狀之[5-胺基-6-(4, 4-二氟-1-哌啶基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(55 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =299.1 $[M+1]^+$。

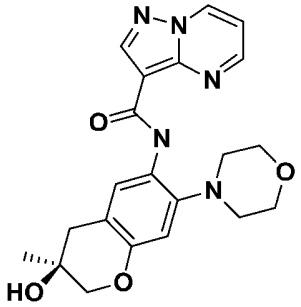
步驟C. *N*-[6-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

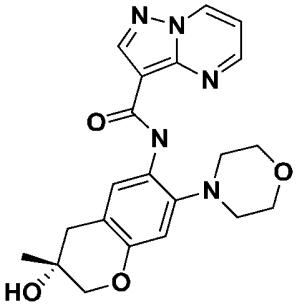


向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(45.0 mg，0.28 mmol)及二異丙基乙胺(0.09 mL，0.56 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(141.0 mg，0.37 mmol)且將混合物在20℃下攪拌30分鐘。向混合物添加[5-胺基-6-(4, 4-二氟-1-哌啶基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(55.0 mg，0.18 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液且將混合物在20℃下攪拌16小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈5-75%；

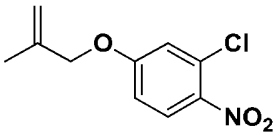
B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-(4,4-二氟-1-哌啶基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(35 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43(s, 1H), 9.39 (dd, *J*= 2.0, 6.8Hz, 1H), 8.75(dd, *J*= 2.0, 4.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (dd, *J*= 4.0, 6.8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.05 (t, *J*= 6.0Hz, 1H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.20 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.83 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 2.34-2.14 (m, 4H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =444.1 $[M+1]^+$。

實例27及28. (*R*)-N-(3-羥基-3-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-N-(3-羥基-3-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





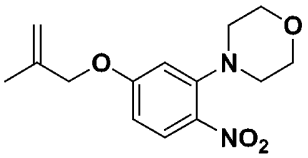
步驟A. 2-氯-4-((2-甲基烯丙基)氧基)-1-硝基苯



向3-氯-4-硝基苯酚(25.2g，145 mmol)於乙腈(184 mL)中之溶液中添加3-溴-2-甲基丙烯(16.1 mL，159 mmol)及碳酸鉀(28.0g, 203 mmol)。將反應混合物在55℃下攪拌18小時。將混合物用乙酸異丙酯稀釋，過濾且將沈澱用乙酸異丙酯及二氯甲烷洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法，使用含(3:1)乙酸異丙酯/MeOH之庚烷(0-40%)作為溶離溶劑溶離來純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物

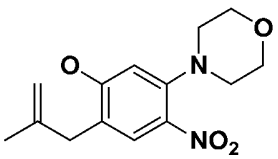
(32.712g，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 3H)。

步驟B. 4-(5-((2-甲基烯丙基)氧基)-2-硝基苯基)嗎啉



向2-氯-4-((2-甲基烯丙基)氧基)-1-硝基苯(3.01g, 13.2 mmol)及碳酸鉀(6.03g, 43.7mmol)於二甲亞碸(20.1mL，280 mmol)中之混合物添加嗎啉(1.15g，13.2 mmol)且在密封管中將混合物加熱至100℃，歷時1小時。混合物冷卻至室溫且用水及乙酸乙酯稀釋。將有機相用飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠層析法，使用庚烷中0-50%乙酸異丙酯作為溶離溶劑來純化，得到呈亮黃色固體狀之標題化合物(3.22g，11.6mmol，88%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 4H), 3.06 - 2.95 (m, 4H), 1.82 - 1.72 (m, 3H)。

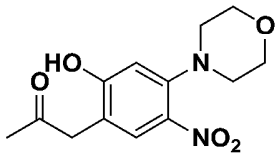
步驟C. 2-(2-甲基烯丙基)-5-嗎啉基-4-硝基苯酚



使4-(5-((2-甲基烯丙基)氧基)-2-硝基苯基)嗎啉(5.0g，18mmol)溶解於DMF (15mL，190mmol)中且一式五份，在微波中在220℃下加熱60分鐘。將反應混合物合併，在減壓下濃縮且溶於乙酸異丙酯中且用

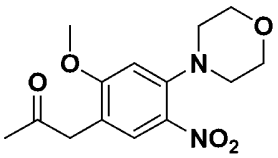
水及鹽水洗滌。將水層用乙酸異丙酯萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠層析法，使用庚烷中0-50%乙酸異丙酯來純化，得到呈深橙色油狀之標題化合物(3.53g，12.7mmol，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 1H), 3.71 (q, J = 4.0, 3.6 Hz, 4H), 3.20 (s, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 4H), 1.66 (s, 3H)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.94 - 4.92 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.04 (dd, J = 5.5, 3.7 Hz, 4H), 1.75 (s, 3H) 。

步驟D. 1-(2-羥基-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮



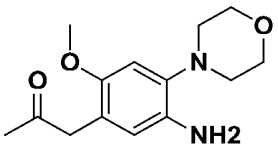
向2-(2-甲基烯丙基)-5-嗎啉基-4-硝基苯酚(3.77 g，13.5 mmol)於水(169mL，9.40mol)及二噁烷(521 mL，6.1 mol)中之溶液中首先添加含四氧化鋨(0.08mol/L，催化)之第三丁醇(700mg，0.677mml)，接著過碘酸鈉(5.79g，27.1mmol)。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌隔夜且傾倒至水中。水層用1M HCl酸化至中性pH且萃取至DCM中。有機相經硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠層析法，使用庚烷中0-100%乙酸異丙酯來純化，得到標題化合物(1.95g，6.94mmol，51%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

步驟E. 1-(2-甲氧基-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮



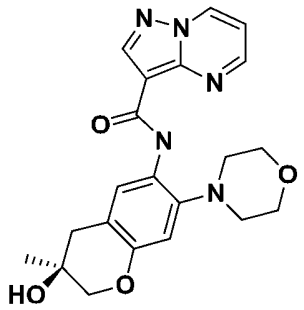
將氫化鈉(油中60%，319 mg，7.98 mmol)於無水四氫呋喃(19.8 mL，243 mmol)中之懸浮液加熱至回流。緩慢添加二甲亞碸(19.8 mL，280 mmol)且反應在回流下繼續15分鐘。混合物接著冷卻至周圍溫度且添加三甲基氧化銻碘(1.70 g，243 mmol)。在室溫下繼續攪拌30分鐘。添加1-(2-羥基-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮(1.44 g，5.15 mmol)溶於四氫呋喃(5.48mL)中之溶液且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，接著在50℃下加熱18小時。接著添加水且將混合物用DCM(6次)萃取。合併之有機相用水(3次)洗滌，且經硫酸鈉乾燥，接著在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠層析法，使用庚烷中0-100%乙酸異丙酯來純化，得到呈黃色泡沫狀/油狀殘餘物之粗產物。

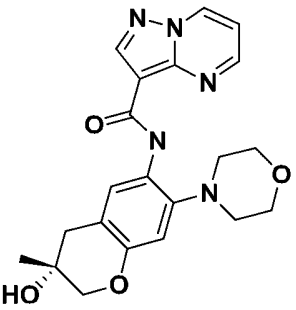
步驟F. 1-(5-胺基-2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)丙-2-酮



使1-(2-甲氧基-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮(1.03 g，3.51 mmol)溶解於乙醇(17.2mL，295mmol)中且用10%鈀活性碳(373mg，0.3509 mmol)處理且將燒瓶置於氫氣氛圍下。4小時後，反應混合物經矽藻土過濾且在減壓下濃縮。粗物質未經進一步純化即使用。

步驟G. (*R*)-N-(3-羥基-3-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-N-(3-羥基-3-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





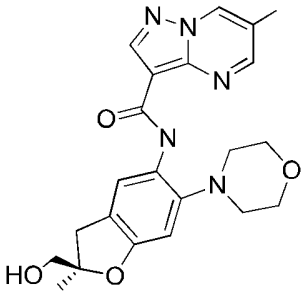
向裝備有攪拌棒之100 mL RBF饋入吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(745 mg，4.335 mmol)且用氮氣淨化。添加DMF (12.4mL，161 mmol)且使混合物冷卻至0℃。接著添加六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(2.28 g，4.146 mmol)，接著添加2,4,6-三甲基吡啶(0.55mL，4.146 mmol)。接著引入粗1-(5-胺基-2-甲氧基-4-嗎啉基苯基)丙-2-酮(1.000 g，3.77 mmol)且允許反應在室溫下攪拌18小時。將反應混合物經矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮。粗物質經由對掌性SFC純化及解析，得到呈黃色固體狀之標題化合物。基於峰溶離任意分配立體化學。

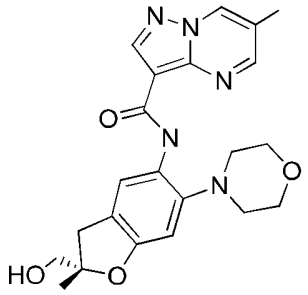
實例27，峰1 (37 mg，2.5%)：經由對掌性SFC (Thar 350 SFC (Lux Cellulose-1，30×250 mm，5um)，CO2中40% MeOH等度(0.1%NH4OH))純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 4H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 410.2 $[M+1]^+$。

實例28，峰2 (41 mg，2.7%)：經由對掌性SFC純化(Thar 350 SFC (Chiral Technologies AD-H，50×250 mm，5um)，CO2中40% MeOH等度(0.1%NH4OH))^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.37

(dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 4H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 410.2 $[M+1]^+$。

實例29及30. (*R*)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





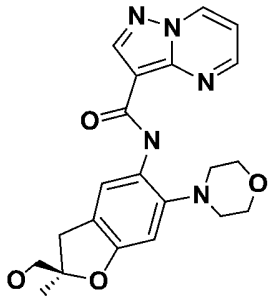
6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(58 mg，0.33 mmol)於DMF (1.0mL)中之溶液用氮氣淨化且冷卻至0℃。接著添加六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(170mg，0.31mmol)，接著2,4,6-三甲基吡啶(0.04mL，0.31mmol)。接著引入(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(75mg, 0.28mmol)且使反應升溫至周圍溫度且攪拌18小時。反應混合物經矽藻土墊過濾，用20% 甲醇於DCM中之溶液洗滌。接著濃縮濾液且經由對掌性SFC (PIC 100 SFC (Lux Cellulose-3 ， 21.1×150mm ， 5um) ， CO2 中 25% MeOH 等度(0.1%NH4OH))純化及解析，得到呈固體狀之標題化合物。基於峰溶離任意分配立體化學。

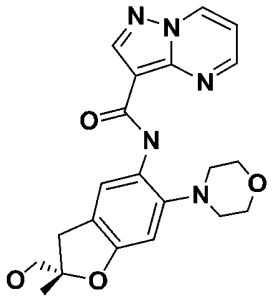
實例29，峰1： (23mg，20%)： ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.23 (dd, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H),

8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3 .89 - 3.80 (m, 4H), 3.42 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 5H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 424.2[M+1]$^+$。

實例30，峰2：(23mg，20%)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.23 (dd, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.42 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 5H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 424.2[M+1]$^+$。

實例31及32. (*R*)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及**(*S*)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**





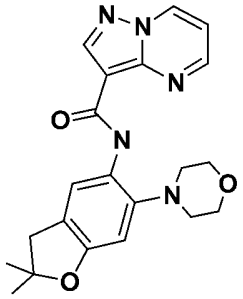
N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例6)經由對掌性SFC (PIC 100 SFC (Lux Cellulose-3，21.1×150mm，5um)，CO_2 中 25% MeOH 等度(0.1%NH_4OH))解析，得到呈固體狀之標題化合物。基於峰溶離任意分配立體化學。

實例31，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s,

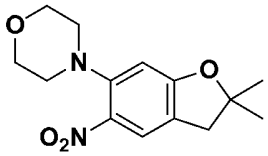
1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 4H), 3.43 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 15.9, 0.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 5H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 410.2 $[M+1]^+$。

實例32，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 4H), 3.43 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 15.9, 0.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 5H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 410.2 $[M+1]^+$。

實例33. N-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



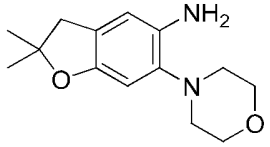
步驟A. 4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



使2-(2-甲基烯丙基)-5-嗎啉基-4-硝基苯酚(1.0 g，3.6 mmol)溶解於MeOH (12 mL)中且冷卻至0℃。添加35% HCl水溶液 (12mL)且使反應混合物升溫至周圍溫度且接著在回流下加熱60小時。反應冷卻至室溫，用飽和碳酸氫鈉中和且用乙酸異丙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾

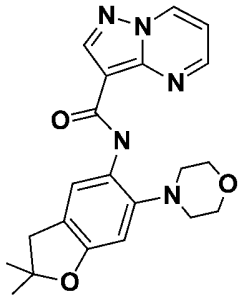
燥，過濾，且在減壓下吸收至矽藻土。粗殘餘物藉由矽膠層析法，使用庚烷中(0-30%)乙酸異丙酯來純化，得到呈黃色泡沫狀/油狀殘餘物之標題化合物(520mg，1.87mmol，52%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 4H), 3.01 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 4H), 1.44 (s, 6H)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.85 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 4H), 3.00 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H) 。

步驟B. 2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺



將4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)嗎啉(60 mg，0.22 mmol)及10%鈀/碳(30 mg)於甲醇(8 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。在經矽藻土塞過濾且濃縮後，得到呈黃色油狀之2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(50 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 249.2[M+1]$^+$。

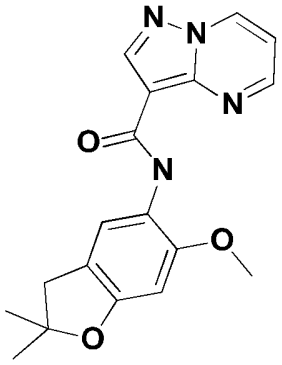
步驟C. N-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



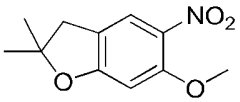
吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(370mg，2.1 mmol)於DMF (6.2mL)中之溶液用氮氣淨化且冷卻至0℃。接著添加六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(1.1g，2.1mmol)，接著添加2,4,6-三甲基吡啶

(0.27mL，2.1mmol)。接著引入2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(460 mg，1.9mmol)且使反應升溫至周圍溫度且攪拌18小時。反應混合物經矽藻土墊過濾，用含20%甲醇之DCM洗滌且接著濃縮濾液且經由製備型HPLC ((Gemini-NX 50×30mm c18，5um，110A)，(0.1%NH_4OH)水中乙腈20-60%)來純化，得到330 mg呈固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.41 - 9.32 (m, 1H), 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 394.2 $[M+1]^+$。

實例34. *N*-(6-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



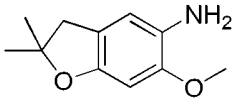
步驟A. 6-甲氧基-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃



將碳酸銫(300.0 mg，0.92 mmol)、二乙酸鈀(12.8 mg，0.06 mmol)、6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃(中間物1) (156.0 mg，0.57 mmol)及外消旋-2-(二第三丁基膦基)-1,1'-聯萘(228.2 mg，0.57 mmol)於甲醇(0.50 mL)及甲苯(5.0 mL)中之混合物在密封管中在80℃下在微波條件下加熱3小時。反應物在減壓下濃縮至乾且接著藉由矽

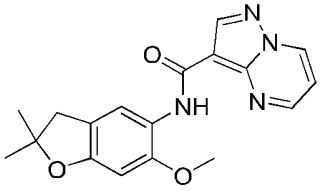
膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)來純化，得到呈紅色固體狀之6-甲氧基-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(155 mg，97%)。MS (ESI): *m/z* =224.2 $[M+1]^+$。

步驟B. 6-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將10%鈀/碳(31.0 mg)及6-甲氧基-2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃(155.0 mg，0.69 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。經矽藻土塞過濾且在減壓下濃縮後，得到呈黃色油狀之6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺(111 mg，62%)。MS (ESI): *m/z* =194.2 $[M+1]^+$。

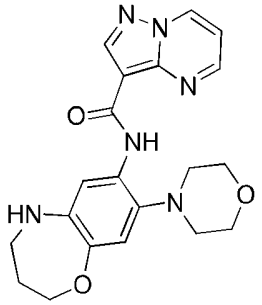
步驟C. *N*-(6-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



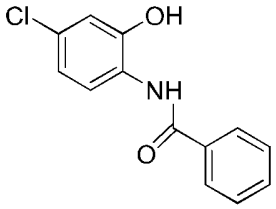
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(107.76 mg，0.66 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(329.44 mg，0.63 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(222.72 mg，1.72 mmol)及6-甲氧基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-胺(111.0 mg，0.57 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。過濾且濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC逆相層析法(phenomenex，Gemini C18，21.2×100 mm，5um，110A，A：乙腈25-45%；B：0.05%甲酸水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(110 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.04 (s, 1H), 8.80

(dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71(dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H),7.02 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.43 (s,2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 339.2 $[M+1]^+$。

實例35. *N*-(8-嗎啉基-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼-7-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

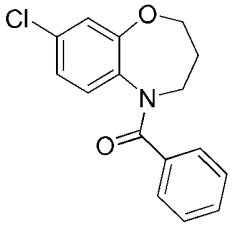


步驟A. *N*-(4-氯-2-羥基苯基)苯甲醯胺



向2-胺基-5-氯苯酚(1.45g，10.1 mmol)於乙酸乙酯(30 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(1.27g，15.15 mmol)及苯甲醯氯(1.42g，10.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。將殘餘物用石油醚洗滌，得到呈棕色固體狀之N-(4-氯-2-羥基-苯基)苯甲醯胺(2.34 g，94%)。MS (ESI): *m/z* = 248.1 $[M+1]^+$。

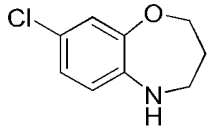
步驟B. (8-氯-3,4-二氫苯并[b][1,4]噁氮呼-5(2H)-基)(苯基)甲酮



向*N*-(4-氯-2-羥基-苯基)苯甲醯胺(2.08g，8.4 mmol)於乙腈(16

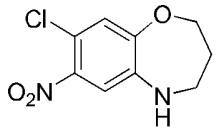
mL)及DCM (24 mL)中之溶液中添加1,3-二溴丙烷(6781.83 mg，33.59 mmol)及部分336 (三正辛基甲基氯化銨) (339.41 mg，0.84 mmol)。接著添加氫化鈉(1343.67 mg，33.59 mmol，礦物油中60%wt)。將混合物在60℃下加熱3小時。添加飽和氯化銨溶液。將水相用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，殘餘物藉由矽膠管柱，乙酸乙酯:石油醚(1:1)溶離來純化，得到呈灰白色固體狀之(8-氯-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁氮呯-5-基)-苯基-甲酮(1.3g, 54%)。MS (ESI): *m/z* = 288.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 8-氯-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呯



使(8-氯-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁氮呯-5-基)-苯基-甲酮(1.0 g，3.48 mmol)溶解於1,4-二噁烷(20 mL)中且添加6 m鹽酸溶液(87.11 mL，522.66 mmol)。將混合物在回流下加熱20小時。添加飽和氯化銨溶液且將水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈棕色固體狀之(8-氯-3,4-二氫-2H-1,5-苯并噁氮呯-5-基)-苯基-甲酮(808 mg，100%)。MS (ESI): *m/z* =184.1 $[M+1]^+$。

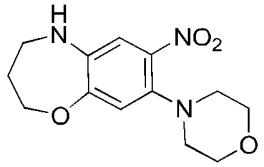
步驟D. 8-氯-7-硝基-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呯



在0℃下向8-氯-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呯(183.0 mg，1 mmol)於濃硫酸(4 mL)中之溶液中緩慢添加硝酸胍(121.58 mg，1 mmol)。將

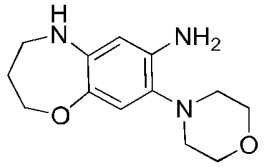
反應攪拌30分鐘。將混合物傾倒至冰水中。藉由飽和碳酸鈉水溶液將溶液調至pH=7.0。將水相用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相洗滌，在減壓下濃縮，得到呈紅色固體狀之8-氯-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呼(185 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =229.0 $[M+1]^+$。

步驟E. 8-嗎啉基-7-硝基-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼



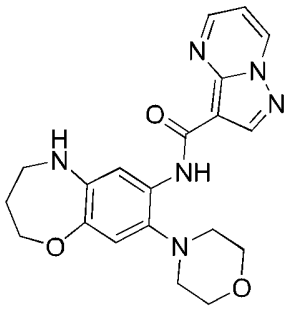
將8-氯-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呼(185.0 mg，0.81 mmol)及嗎啉(10 mL)之混合物在120℃下攪拌18小時。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5至1:3)來純化，得到呈橙色固體狀之8-嗎啉基-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呼(193 mg，64.1%)。MS (ESI): *m/z* =280.1 $[M+1]^+$。

步驟F. 8-嗎啉基-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼-7-胺



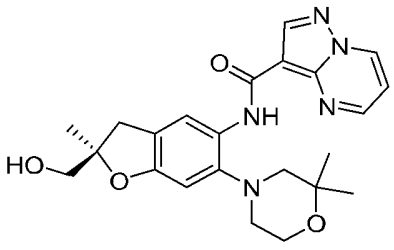
將10%鈀/碳(40.0 mg)及8-嗎啉基-7-硝基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呼(193.0 mg，0.69 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且真空濃縮後，得到呈紅色油狀之8-嗎啉基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呼-7-胺(154 mg，89%)。MS (ESI): *m/z* =20.1 $[M+1]^+$。

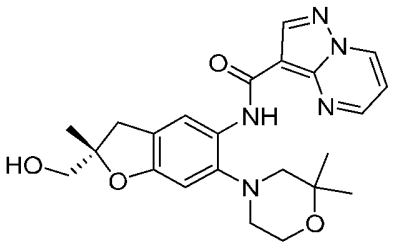
步驟G. *N*-(8-嗎啉基-2,3,4,5-四氫苯并[b][1,4]噁氮呼-7-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



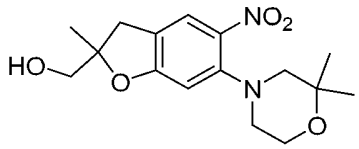
將8-嗎啉基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呼-7-胺(193.0 mg，0.77 mmol)及三乙胺(235.0 mg，2.32 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向此混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (210.85 mg，1.16 mmol)且接著將反應在25℃下攪拌1小時。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Phenomenex，Gemini C18，21.2×100 mm，5um，110A，A：乙腈25-45%；B：含0.05%甲酸之水)來純化，得到呈深黃色固體狀之*N*-(8-嗎啉基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噁氮呼-7-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(35 mg，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 10.60 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* =1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.79-8.76 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* =4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H),3.98-3.93 (m, 4H), 3.22 (t, *J*= 5.6 Hz, 2H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 2H)。*m/z* =395.1 $[M+1]^+$。

實例36及37.(*R*)-*N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



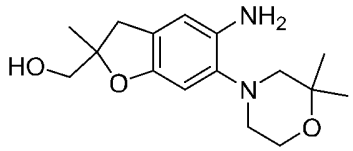


步驟A. (6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2)(130 mg，0.53 mmol)於2,2-二甲基嗎啉(0.5 mL)中之混合物在密封管中在100℃下攪拌18小時。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(95 mg，55%)。MS (ESI): *m/z* = 323.3 $[M+1]^+$。

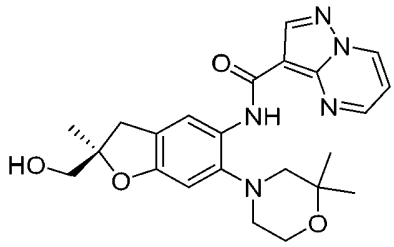
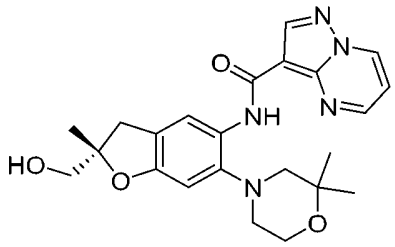
步驟B. (5-胺基-6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(95 mg，0.29 mmol)及10%鈀/碳(10 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。反應物接著經矽藻土塞過濾且在減壓下濃縮濾液，得到(5-胺基-6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(55 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z*= 293.1 $[M+1]^+$。

步驟C. (R)-*N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧

啶-3-甲醯胺

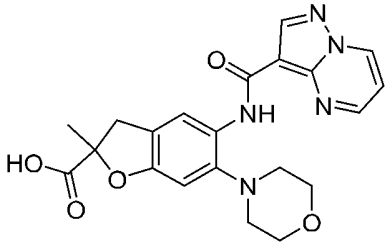
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(31 mg，0.19 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(98 mg，0.19 mmol)及三甲基吡啶(68 mg，0.57 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加(5-胺基-6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(55 mg，0.19 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌18小時。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC(Xbridge Prep C_{18} 10 um OBD，19×250 mm，10 um；A：乙腈45-75%及0.01% NH_3；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(50 mg，0.11 mmol，61 %)。接著藉由對掌性SFC解析對映異構體，得到(*R*)-N-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-N-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例36，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 15.6, 1.1 Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.65

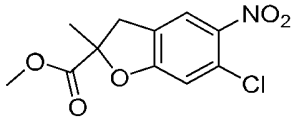
(s, 2H), 1.38 - 1.32 (m, 9H)。MS (ESI): *m/z* = 438.2 $[M+1]^+$。

實例37，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.03 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.20 (ddt, *J* = 15.6, 0.9, 0.5 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 9H)。MS (ESI): *m/z* = 438.2 $[M+1]^+$。

實例38. 2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸

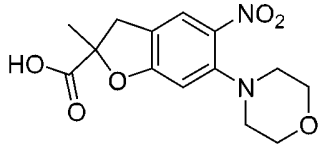


步驟A. 6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



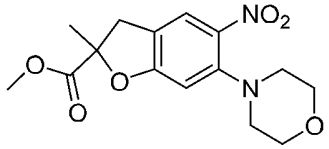
將6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸(中間物2，步驟C) (1.60 g，6.21 mol)、碘甲烷(1.76 g，12.42 mmol)及碳酸鉀(1.72 g，12.42 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌。在起始物質耗盡後，添加水及乙酸乙酯(50 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:6至1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈橙色固體狀之6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(550 mg，33%)。MS (ESI): *m/z* = 272.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸



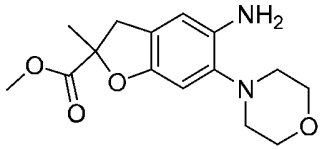
將6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(550 mg，2.02 mmol)於嗎啉(3 mL)中之混合物在密封管中在110℃下攪拌18小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸(260 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 309.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



將2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸(260 mg，0.84 mol)、碘甲烷(239 mg，1.69 mmol)及碳酸鉀(233 mg，1.69 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌。在起始物質耗盡後，添加水及乙酸乙酯(50 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4至1:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈橙色固體狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(200 mg，74%)。MS (ESI): *m/z* = 323.2 $[M+1]^+$。

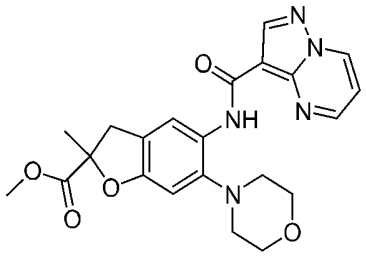
步驟D. 5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



將2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(200

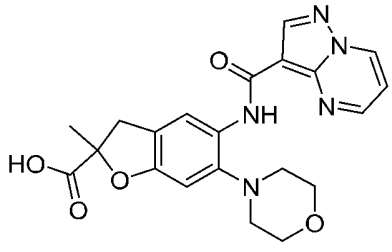
mg，0.62 mmol)及10%鈀/碳(20 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。接著反應物經矽藻土塞過濾且在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(150 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 292.3 $[M+1]^+$。

步驟E. 2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



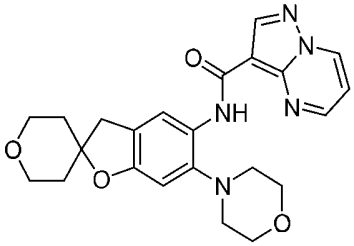
將5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(150 mg，0.51 mmol)及三乙胺(103 mg，1.02 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (93 mg，0.51 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液且接著將反應在25℃下攪拌1小時。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1至10:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈白色固體狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(160 mg，71%)。MS (ESI): m/z = 438.1 $[M+1]^+$。

步驟F. 2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸

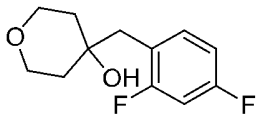


將2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(70 mg，0.16 mmol)及氫氧化鈉(13 mg，0.32 mmol)於THF (5 mL)及水(1 mL)中之混合物在25℃下攪拌1小時。接著反應物藉由製備型HPLC (Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250 mm，10 um；A：乙腈35-65%及0.01% NH3；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸(10 mg，15%)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 9.37 (dd, *J*= 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J*= 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*= 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.89-3.78 (m, 4H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 4H), 1.57 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 424.2 $[M+1]^+$。

實例39. *N*-(6-嗎啉基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



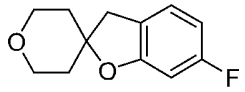
步驟A. 4-(2,4-二氟苯甲基)四氫-2H-哌喃-4-醇



在40℃下向鎂(1.20 g，45.59 mmol)及碘(90.0 mg，0.35 mmol)於乙醚(20 mL)中之溶液中緩慢添加1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(4.10 g，19.8 mmol)。溶液接著冷卻至室溫且在-78℃下添加至含二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(3.00 g，29.96 mmol)之乙醚(50 mL)且將反應在室溫下攪拌

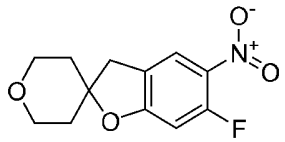
18小時。用飽和氯化銨溶液淬滅後，添加乙酸乙酯(100 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之4-(2,4-二氟苯甲基)四氫-2H-哌喃-4-醇(1.80 g，40%)。MS (ESI): *m/z* = 229.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 6-氟-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]



將甲基4-(2,4-二氟苯甲基)四氫-2*H*-哌喃-4-醇(1.81 g，7.93 mmol)及第三丁醇鉀(2.67 g，23.79 mmol)於THF (50 mL)中之混合物在60℃下攪拌18小時。冷卻至室溫後，添加1N鹽酸溶液以達至pH=3.0。添加乙酸乙酯(100 mL)且分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3至1:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之6-氟-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃] (1.53 g，93%)。MS (ESI): *m/z* = 209.1 $[M+1]^+$。

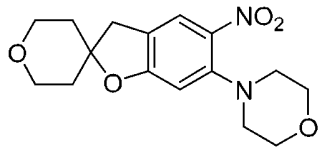
步驟C. 6-氟-5-硝基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]



在25℃下向6-氟-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃] (1.53 g，7.35 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中緩慢添加發煙硝酸(2 mL)且將反應攪拌15分鐘。添加水及乙酸乙酯(100 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:6至1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈橙色固體狀之6-氟-5-硝基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃] (1.29 g，69%)。MS (ESI):

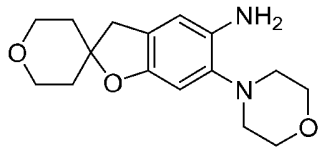
m/z = 254.3 $[M+1]^+$。

步驟D. 4-(5-硝基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-6-基)嗎啉



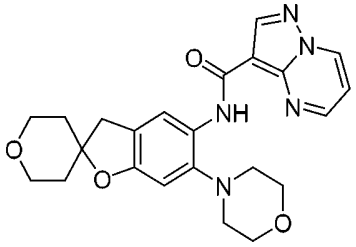
將6-氟-5-硝基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃] (150 mg，0.59 mmol)、嗎啉(103 mg，1.18 mmol)及碳酸銫(579 mg，1.78 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。在起始物質耗盡後，將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將有機相合併且用水及鹽水洗滌。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(4-(5-硝基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-6-基)嗎啉(180 mg，95 %)。MS (ESI): *m/z* = 321.1 $[M+1]^+$。

步驟E. 6-嗎啉基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-胺



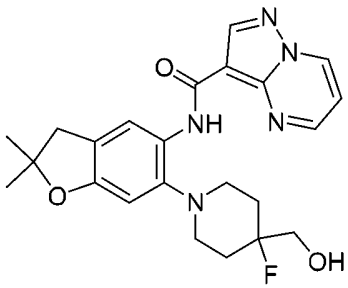
將4-(5-硝基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-6-基)嗎啉(180 mg，0.56 mmol)及10%鈀/碳(18 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。在經矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之(6-嗎啉基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-胺(150 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 291.1 $[M+1]^+$。

步驟F. *N*-(6-嗎啉基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

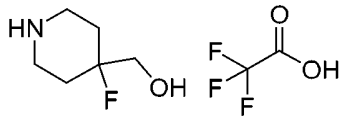


將6-嗎啉基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-胺(150 mg，0.52 mmol)及三乙胺(157 mg，1.55 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (113 mg，0.62 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液且將反應在25℃下攪拌1小時。過濾後，殘餘物藉由製備型HPLC(Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(6-嗎啉基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(60 mg，27%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H),8.94 (dd,J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H),), 8.33 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H),3.83 -3.85 (m,4H), 3.74-3.80 (m,*2*H), 3.61-3.66 (m,*2*H), 3.06 (s, 2H), 2.81-2.82(m, 4H), 1.79-1.81 (m, 4H)。MS (ESI): m/z = 436.2 $[M+1]^+$。

實例40. *N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

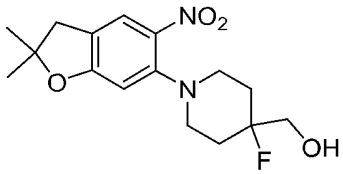


步驟A. (4-氟哌啶-4-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸鹽



將4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，1.29 mmol)於三氟乙酸(1 mL)及DCM (2 mL)中之混合物在20℃下攪拌1小時。將混合物在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之(4-氟哌啶-4-基)甲醇三氟乙酸鹽(300 mg)，其未經純化直接使用。MS (ESI): *m/z* = 134.1 $[M+1]^+$。

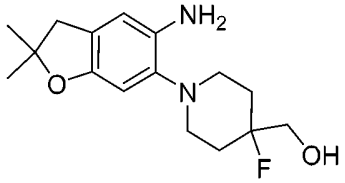
步驟B. (1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇



將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物2) (107 mg，0.47 mmol)、(4-氟哌啶-4-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸鹽(232 mg，0.94 mmol)及碳酸銫(459 mg，1.41 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物在密封管中在100℃下攪拌18小時。將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將有機相合併，用水洗滌及鹽水，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(95 mg，62 %)。MS (ESI): *m/z* = 325.3

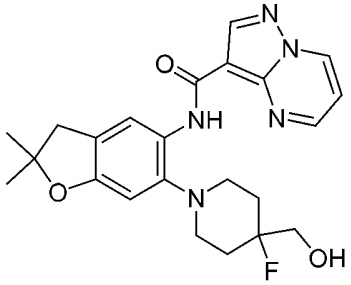
$[M+1]^+$。

步驟C. (1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇



將(1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(95 mg，0.29 mmol)及10%鈀/碳(10 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。在經矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到(1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(60 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 295.1 $[M+1]^+$。

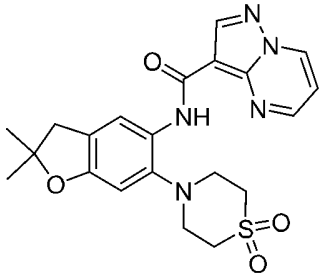
步驟D. *N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



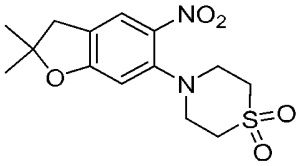
將(1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(60 mg，0.20 mmol)及三乙胺(61 mg，0.60 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (54 mg，0.30 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液且將反應在25℃下攪拌1小時。粗反應物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈35-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純

化，得到呈白色固體狀之*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(55 mg，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.43 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 1.6,7.2 Hz, 1H),8.89 (dd,*J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H),), 8.34 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.18 (br, 1H),3.53 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.81-2.91 (m, 4H), 1.98-2.10 (m,2H). 1.83-1.88 (m,2H). 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 440.2 $[M+1]^+$。

實例41. *N*-[6-(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



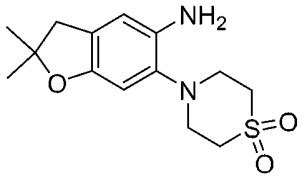
步驟A. 4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-硫代嗎啉-1,1-二酮



將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物1) (100 mg，0.44 mmol)、硫代嗎啉-1,1-二酮(119 mg，0.88 mmol)及碳酸銫(429 mg，1.32 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在100°C下攪拌18小時。在起始物質耗盡後，將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將有機相合併且用水及鹽水洗滌。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-

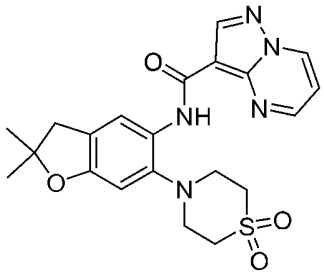
6-基)-硫代嗎啉-1,1-二酮(70 mg，49 %)。MS (ESI): *m/z* = 327.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-硫代嗎啉-1,1-二酮



將4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-硫代嗎啉-1,1-二酮(70 mg，0.21 mmol)及15%鈀/碳(10 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。在矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-硫代嗎啉-1,1-二酮(50 mg，81%)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 297.1 $[M+1]^+$。

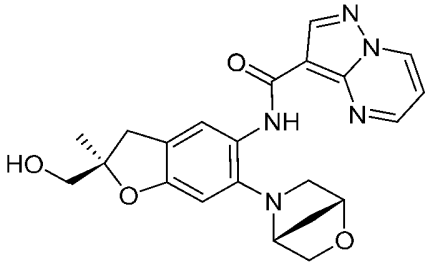
步驟C. *N*-[6-(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)-2,2- 二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

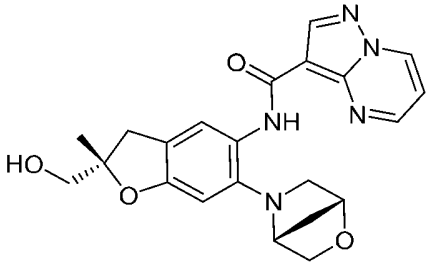


將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(28 mg，0.17 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(88 mg，0.17 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(65 mg，0.51 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-硫代嗎啉-1,1-二酮(50 mg，0.17 mmol)且將所得混合物在室溫下攪拌

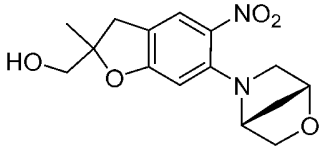
18小時。殘餘物藉由製備型HPLC(Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-[6-(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(25 mg，34 %)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.43 (s, 1H), 9.39 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H),8.84 (dd,*J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H),), 8.36 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.46-3.47 (m, 4H), 3.34-3.35(m, 4H), 3.01 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 442.2 $[M+1]^+$。

實例42及43. *N*-((R)-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((S)-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





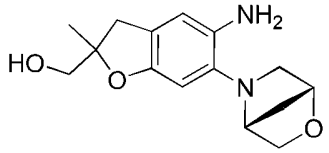
步驟A. (6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2)(85 mg，0.35 mmol)、(1*R*,4*R*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(95 mg，0.70 mmol)及碳酸銫(455 mg，1.40 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物在密封管中在100℃下攪拌18小時。過濾且濃縮後，殘餘物藉

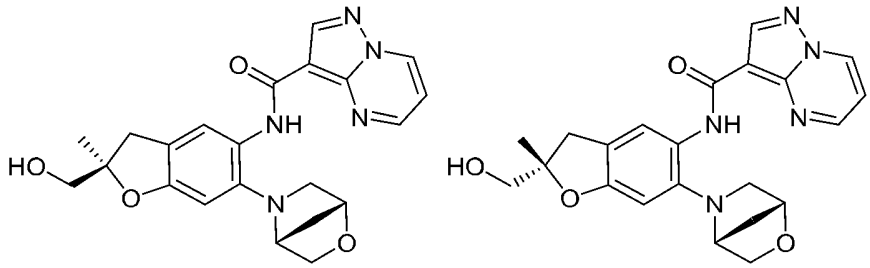
由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(60 mg，56%)。MS (ESI): *m/z* = 307.3 $[M+1]^+$。

步驟B. (5-胺基-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(60 mg，0.20 mmol)及10%鈀/碳(12 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。在矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(5-胺基-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(50 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 277.1 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-((R)-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((S)-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將(5-胺基-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲

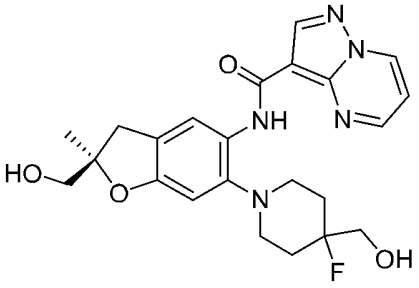
基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(50 mg，0.18 mmol)及三乙胺(55 mg，0.54 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (49 mg，0.27 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液且接著將反應在25℃下攪拌1小時。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(15:1)作為溶離溶劑來純化，得到所需產物且接著其藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來分離，得到呈黃色固體狀之*N*-((R)-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((S)-6-((1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(各10 mg，各12%)，絕對立體化學任意分配。

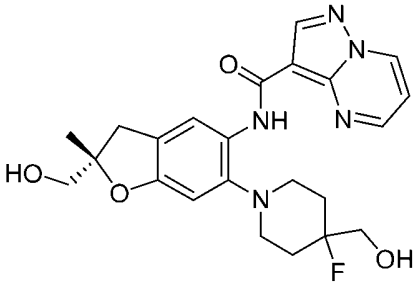
實例42，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 10.10 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H),8.77 (s, 1H), 8.71 (dd,*J* =1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.57 (s, 1H),4.13 (d,*J* = 7.2 Hz, 1H),4.04 (s, 1H), 3.78 (dd, *J* = 1.6 7.2 Hz, 1H), 3.67(d,*J* = 4.0 Hz, 2H), 3.60 (d,*J* = 9.6 Hz, 1H), 3.22 (d,*J* = 15.2 Hz, 1H), 3.08 (dd,*J* = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 2.93 (d,*J* = 15.6 Hz, 1H), 2.10 (dd,*J* =1.6, 9.6 Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 2 H), 1.47 (s,3 H)。MS (ESI): *m/z* = 422.2$[M+1]^+$。

實例43，峰2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 10.09 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (dd,*J* =1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.57 (s,

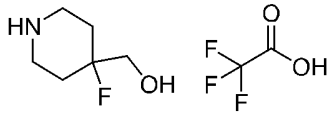
1H),4.13 (d,*J* = 7.6 Hz, 1H),4.05 (s, 1H), 3.78 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 3.67(d,*J* = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (d,*J* = 9.6 Hz, 1H), 3.22 (d,*J* = 16.0 Hz, 1H), 3.10 (dd,*J* = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 2.92 (d,*J* = 16.0 Hz, 1H), 2.10 (dd,*J* =1.6, 9.6 Hz, 1H), 1.96-1.89 (m, 2 H), 1.46 (s,3 H)。MS (ESI): *m/z* = 422.1 $[M+1]^+$。

實例44及45. (*R*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



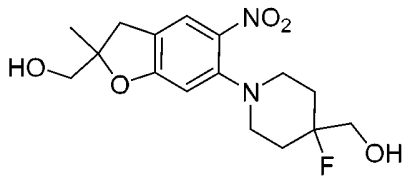


步驟A. (4-氟哌啶-4-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸鹽



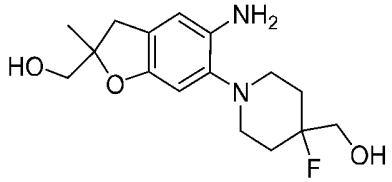
將4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，1.29 mmol)於三氟乙酸(1 mL)及DCM (2 mL)於中之混合物在20°C下攪拌1小時。在起始物質耗盡後，混合物在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之(4-氟哌啶-4-基)甲醇三氟乙酸鹽(300 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 134.1 $[M+1]^+$。

步驟B. (4-氟-1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇



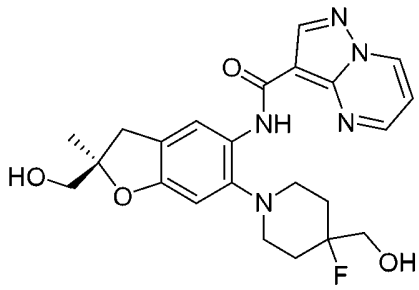
將(6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(80 mg，0.33 mmol)、(4-氟哌啶-4-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸鹽(162 mg，0.66 mmol)及碳酸銫(428 mg，1.32 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物在密封管中在100℃下攪拌18小時。在過濾及濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(4-氟-1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇(100 mg，90%)。MS (ESI): *m/z* = 341.1 $[M+1]^+$。

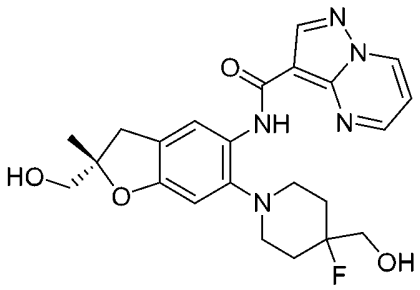
步驟C. (1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇



將(4-氟-1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)甲醇(100 mg，0.29 mmol)及10%鈀/碳(10 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。在矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(90 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 311.1 $[M+1]^+$。

步驟D. (*R*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





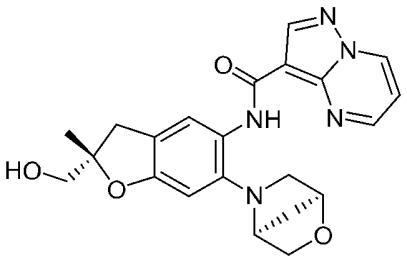
將(1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇(90 mg，0.29 mmol)及三乙胺(88 mg，0.87 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (105 mg，0.58 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液且將反應在25℃下攪拌1小時。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(15:1)作為溶離溶劑來純化，得到所需產物，接著其藉由對掌性HPLC(OJ 20×250 mm，5u，在CO_2/甲醇{0.2%氨(7 m甲醇溶液)}= 80/20下，80 g/分鐘，100巴，35℃)來分離，得到呈黃色固體狀之(R)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(15 mg，11%) (10 mg，8%)，絕對立體化學任意分配。

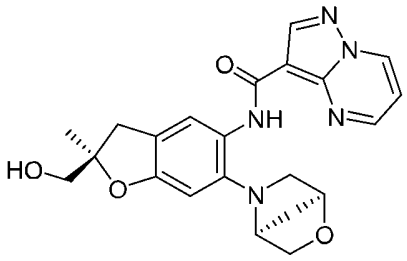
實例44，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.42 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H),8.89 (dd,*J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H),), 8.32 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 5H), 2.15-1.95(m, 2H),1.90-1.79 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 456.2 $[M+1]^+$。

實例45，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.43 (s, 1H),

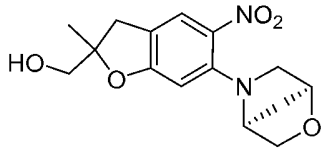
9.36 (dd, *J* = 1.6, 6.8Hz, 1H),8.89 (dd,*J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H),), 8.32 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 5H), 2.15-1.94(m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 456.2 $[M+1]^+$。

實例46及47. *N*-((S)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((R)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





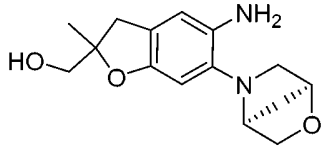
步驟A. (6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2) (126 mg，0.52 mmol)、(1*S*,4*S*)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(140 mg，1.03 mmol)及碳酸銫(674 mg，2.07 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物在密封管中在100℃下攪拌18小時。過濾且濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(120 mg，76%)。MS (ESI):

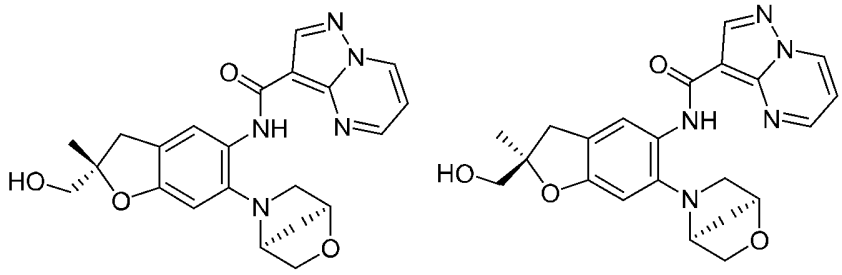
m/z = 307.3 $[M+1]^+$。

步驟B. (5-胺基-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(120 mg，0.39 mmol)及10%鈀/碳(12 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。在矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(5-胺基-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(100 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 277.1 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-((S)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((R)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將(5-胺基-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(100 mg，0.36 mmol)及三乙胺(109 mg，1.08 mmol)於DCM (5 mL)中之混合物在0℃下攪拌。向混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B) (98 mg，0.54 mmol)於DCM

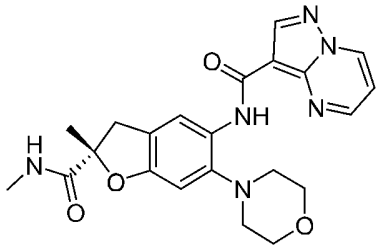
(5 mL)中之溶液且將反應在25℃下攪拌1小時。過濾後，殘餘物藉由製備型HPLC(Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，水中乙腈25-55% (10 mM碳酸氫銨))來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-嗎啉基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(120 mg，0.24 mmol，79%)且其藉由對掌性製備型SFC (管柱：AD 20×250 mm，5um (Dacel)，移動相：CO2/甲醇{0.5%氨(7 m甲醇溶液)}=60/40)來分離，得到呈黃色固體狀之*N*-((S)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((R)-6-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(42 mg，28%) (45 mg，31%)，絕對立體化學任意分配。

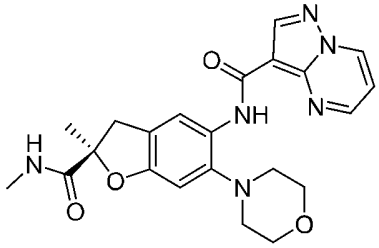
實例46，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.89 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* =1.6,7.2 Hz, 1H),8.85 (dd,*J* =1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H),), 7.88 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.04 (t,*J* = 6.0 Hz, 1H),4.49 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* =6.0 Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.30 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.79 (d, *J* =15.6 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* =9.6 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 1.34 (s,3H)。MS (ESI): *m/z* = 422.1 $[M+1]^+$。

實例47，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.87 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* =1.6,7.2 Hz, 1H),8.85 (dd,*J* =1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H),), 7.86 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 5.05 (t,*J* = 6.0 Hz, 1H),4.49 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* =7.2

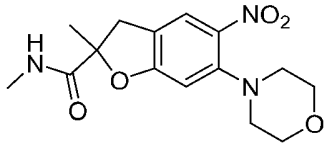
Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.25 (d, *J* =9.2Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.79 (d, *J* =16.0 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* =9.2 Hz, 1H), 1.34 (s,3H)。MS (ESI): *m/z* = 422.1 $[M+1]^+$。

實例48及49. (S)-*N*-(2-甲基-2-(甲基胺甲醯基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及**(R)-*N*-(2-甲基-2-(甲基胺甲醯基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**



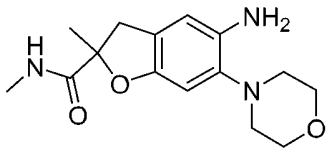


步驟A. *N*,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醯胺



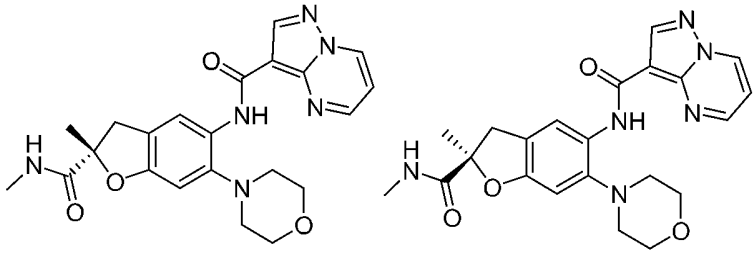
將2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸(100 mg，0.32 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(338 mg，0.65 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(168 mg，1.30 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著添加甲胺鹽酸鹽(44 mg，0.65 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌18小時。添加水及乙酸乙酯(50 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3至1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈橙色固體狀之*N*,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醯胺(80 mg，77%)。MS (ESI): *m/z* = 322.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 5-胺基-*N*,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醯胺



將*N*,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醯胺(80 mg，0.25 mmol)及10%鈀/碳(8 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。在矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之5-胺基-*N*,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醯胺(60 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 292.1 $[M+1]^+$。

步驟C. (S)-*N*-(2-甲基-2-(甲基胺甲醯基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-*N*-(2-甲基-2-(甲基胺甲醯基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



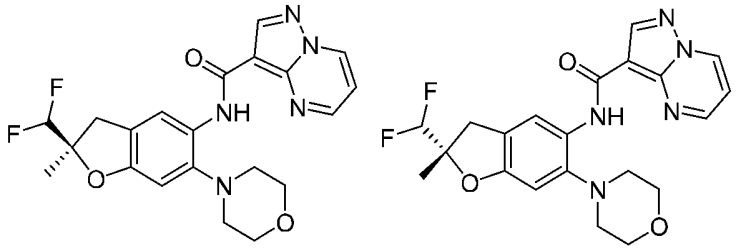
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(34 mg，0.21 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(107 mg，0.21 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(53 mg，0.42 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著添加5-胺基-*N*,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醯胺(絕對結構任意分配) (60 mg，0.21 mmol)且將所得混合物在室溫下攪拌18小時。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(15:1)作為溶離溶劑來純化，得到所需產物，藉由對掌性SFC(AS 20×250 mm，5um (Dacel)，CO2/甲醇{0.2%氨(7 m甲醇溶液)}= 70/30)來分離，得到呈黃色固體狀之(S)-*N*-(2-甲基-2-(甲基胺甲

醯基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-*N*-(2-甲基-2-(甲基胺甲醯基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(12 mg，13%) (10 mg，11%)，絕對立體化學任意分配。

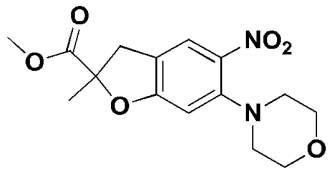
實例48，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4):δ 9.14 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H),8.94(dd,*J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H),), 8.27 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.95-3.97 (m, 4H), 3.55 (d,*J* = 16.0 Hz, 1H), 3.19 (d,*J* = 16.0 Hz, 1H), 2.92-2.94 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 437.2 $[M+1]^+$。

實例49，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4):δ 9.03 (dd, *J* = 1.5, 7.2 Hz, 1H),8.81(dd,*J*= 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H),), 8.15(s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.83-3.86 (m, 4H), 3.43 (d,*J* = 16.4 Hz, 1H), 3.06 (d,*J* = 16.4 Hz, 1H), 2.80-2.82 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 437.1 $[M+1]^+$。

實例50及51. (R)-*N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



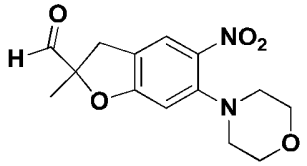
步驟A. 2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



將嗎啉(270 mg，3.1 mmol)、6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(中間物3，步驟D) (500 mg，1.55 mmol)及碳酸鉀(427 mg，3.1 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。添加水。將水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(382 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。

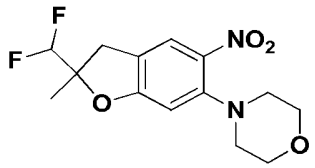
MS (ESI): *m/z* = 323.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醛



在-78℃下經5分鐘向2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(382 mg，1.08 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物逐滴添加氫化二異丁基鋁(1.62 mL，1 m己烷溶液，1.62 mmol)且在攪拌下反應維持在-78℃下2小時。混合物用十水合硫酸鈉淬滅且過濾。在減壓下濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠層析法，用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑溶離來純化，得到呈黃色固體狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲醛(230 mg，73%)。MS (ESI): *m/z* = 325.1 $[M+甲醇]^+$。

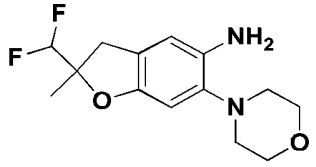
步驟C. 4-(2-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



在-78℃下向2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲醛(180 mg，0.62 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物逐滴添加二乙基胺基三氟

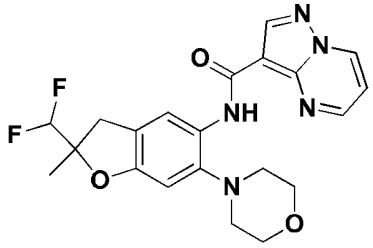
化硫(620 mg，80%, 3.08 mmol)。將混合物在25℃下攪拌18小時。將混合物濃縮且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3至2:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]嗎啉(110 mg，53%產率)。MS (ESI): *m/z* = 323.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將4-[2-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]嗎啉(110 mg，0.35 mmol)及10%鈀/碳(40 mg)於甲醇(20 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。在矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈淡綠色油狀之2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(140 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 285.1 $[M+1]^+$。

步驟E. *N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

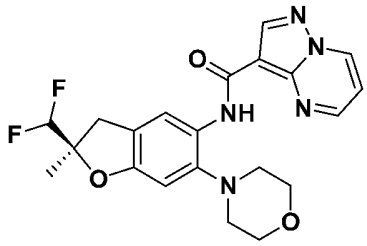


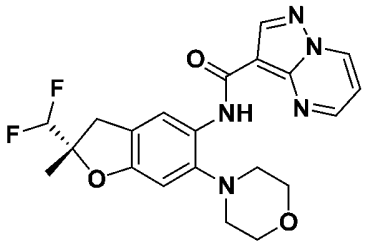
將2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(90 mg，0.32 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(62 mg，0.38 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(247 mg，0.47 mmol)及二異丙基乙胺(115 mg，0.95 mmol)於DMF (5 mL)中之混

合物在25℃下攪拌2小時。添加水。將水溶液用乙酸乙酯(70 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(9:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg，73%)。

MS (ESI): *m/z* = 430.1 $[M+1]^+$。

步驟F. (R)-*N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





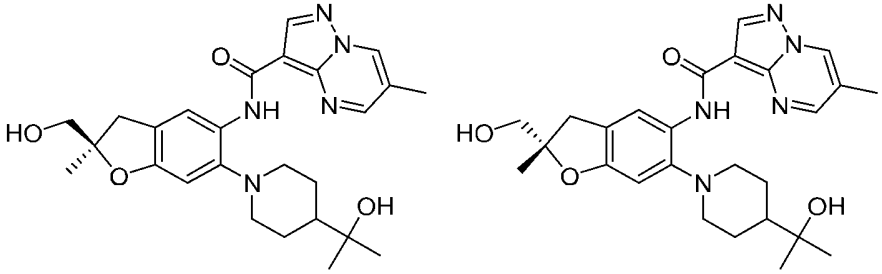
N-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg，0.23 mmol)藉由對掌性分離(OJ 20×250 mm，5u，在CO_2/甲醇{0.2%氨(7 m甲醇溶液)}= 80/20下，80 g/分鐘，100巴，35℃)來純化，得到呈黃色固體狀之(R)-*N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(30 mg，30%) (40 mg，40%)，絕對立體化學任意分配。

實例50，峰1：^{1}H NMR (400 MHz,CDCl3) δ 10.47 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H),

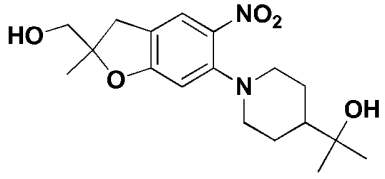
3.94-3.96(m, 4H), 3.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.90-2.93 (m, 4H), 1.54 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 430.1 $[M+1]^+$。

實例51，峰2：^{1}H NMR (400 MHz,CDCl3) δ 10.48(s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 3.94-3.96(m, 4H), 3.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.90-2.93 (m, 4H), 1.54 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 430.1 $[M+1]^+$。

實例52及53. (*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



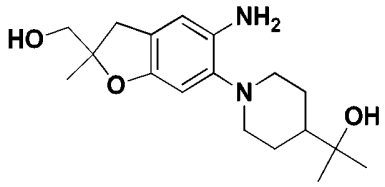
步驟A. (2-(1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)丙-2-醇



將2-(4-哌啶基)-2-丙醇(76 mg，0.53 mmol)、(6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(100 mg，0.44 mmol)及鉀(91 mg，0.66 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。添加水。將水相用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之2-[1-[2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶

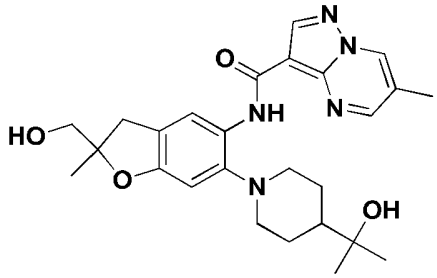
基]丙-2-醇(150 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 351.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 2-(1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)丙-2-醇



將2-[1-[2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]丙-2-醇(150 mg，0.43 mmol)及10%鈀/碳(40 mg，0.43 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之2-[1-[5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]丙-2-醇(160 mg，82%)。MS (ESI): *m/z* = 321.1 $[M+1]^+$。

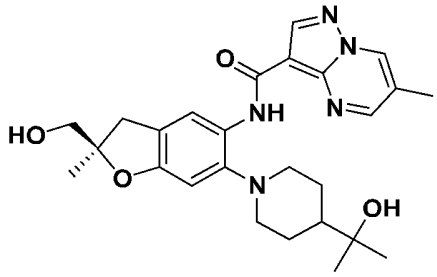
步驟C. *N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

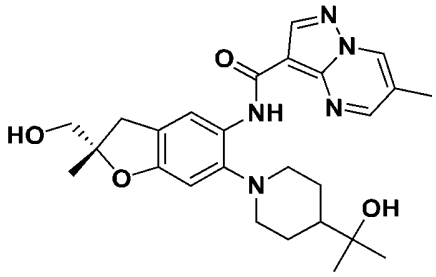


將2-[1-[5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]丙-2-醇(160 mg，0.50 mmol)、6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(106 mg，0.60 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(390 mg，0.75 mmol)及二異丙基乙胺(181 mg，1.50 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在25℃下攪拌2小時。添加

水。將水相用乙酸乙酯(70 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(9:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg，42%)。MS (ESI): *m/z* = 480.1 $[M+1]^+$。

步驟D. (R)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及**(S)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**





N-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺藉由對掌性分離(OJ 20×250 mm，5u，在CO_2/甲醇{0.2%氨(7 m甲醇溶液)}= 80/20下，80 g/分鐘，100巴，35℃)來純化，得到呈黃色固體狀之(R)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(40 mg，40%) (50 mg，50%)，絕對立體化學任意分配。

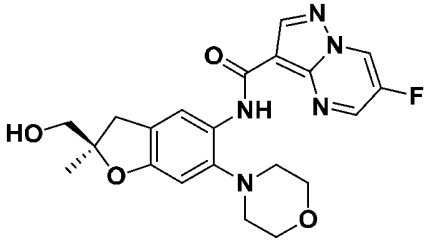
實例52，峰1：^{1}H NMR (400 MHz,CDCl3) δ 10.42 (s, 1H), 8.69

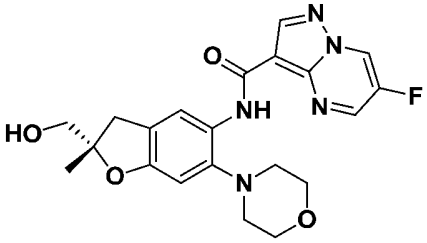
(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.65- 3.67 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02-2.06 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)。

MS (ESI): *m/z* = 480.2 $[M+1]^+$。

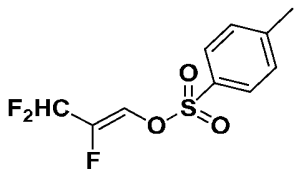
實例53，峰2：^{1}H NMR (400 MHz,CDCl3) δ 10.43 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.65- 3.67 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.12-3.15 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02-2.06 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 480.2 $[M+1]^+$。

實例54及55. (R)-6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





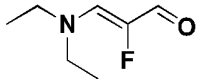
步驟A. (Z)-4-甲基苯磺酸2,3,3-三氟丙-1-烯酯



使4-甲基苯磺酸2,2,3,3-四氟丙酯(3.0 g，10.49 mmol)於THF (30 mL)中之混合物冷卻至-78℃。逐滴添加正丁基鋰(9.23 mL，23.08

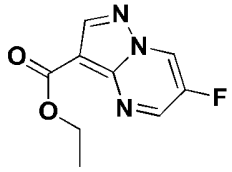
mmol，2.5 M己烷溶液)且將反應在-78℃下攪拌10分鐘。將反應用水淬滅且使之升溫至室溫。將水相用DCM (2×50 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈黃色油狀之(Z)-4-甲基苯磺酸2,3,3-三氟丙-1-烯酯(1.96 g，70%)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 267.0 $[M+1]^+$

步驟B. (Z)-3-(二乙基胺基)-2-氟丙烯醛



在0℃下向二乙基胺(362 mg，1.96 mmol)、三乙胺(456 mg，4.51 mmol)及催化量之氟化四丁基銨(0.45 mmol，0.45 mL，1 M THF溶液)於乙腈(3 mL)中之溶液中添加(Z)-4-甲基苯磺酸2,3,3-三氟丙-1-烯酯(1200 mg，4.51 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌3小時且用鹽水淬滅。將水相用DCM (2×30 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4至1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之(Z)-3-(二乙基胺基)-2-氟丙烯醛(558 mg，85%)。MS (ESI): *m/z* = 146.1 $[M+1]^+$

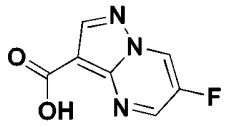
步驟C. 6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯



將(Z)-3-(二乙基胺基)-2-氟丙烯醛(400 mg，2.76 mmol)及5-胺基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(428 mg，2.76 mmol)於乙酸(5 mL)中之混合物在80℃下攪拌1小時。真空濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(180 mg，26%)。MS (ESI): *m/z* = 210.1

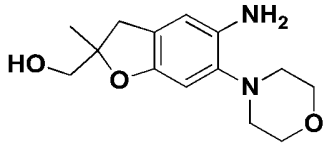
$[M+1]^+$。

步驟D. 6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



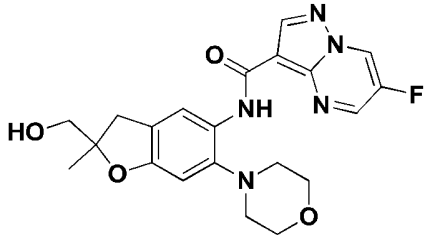
將6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(70 mg，0.33 mmol)及水合羥基鋰(13 mg，0.33 mmol)於甲醇(1 mL)、THF (1 mL)及水(1 mL)中之混合物在100℃下在微波下攪拌10分鐘。真空濃縮後，得到呈黃色固體狀之6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(47 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 204.0 $[M+1]^+$。

步驟E. (5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(實例6，步驟B) (128 mg，0.44 mmol)及10%鈀/碳(30 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在20℃下攪拌2小時。在經矽藻土塞過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色固體狀之(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(102 mg，89%)。MS (ESI): *m/z* = 265.1 $[M+1]^+$。

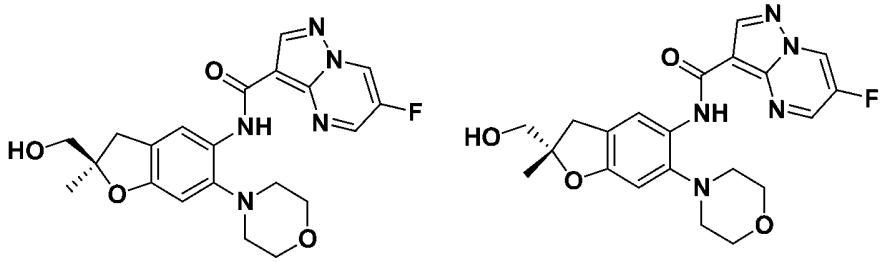
步驟F. 6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(47 mg，0.26 mmol)、(5-胺基-2-

甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(82 mg，0.31 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(148 mg，0.39 mmol)及二異丙基乙胺(101 mg，0.78 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在20℃下攪拌2小時。粗反應物藉由製備型HPLC(Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈15-40%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之6-氟-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(46 mg，42%)。

步驟G. (R)-6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



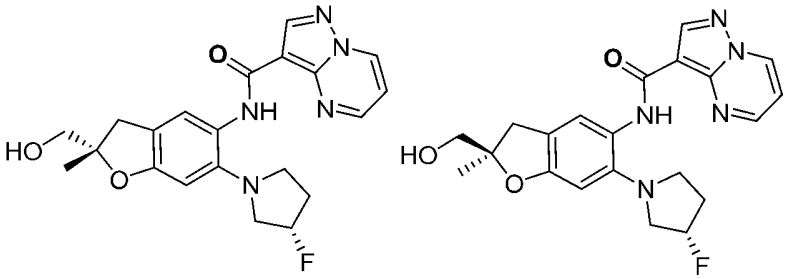
6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(46 mg，0.11 mmol)藉由對掌性分離(SFC-80 (Thar，Waters)，OJ 20×250 mm，5um (Dacel)，C移動相：CO2/甲醇{0.5%氨(7 m甲醇溶液)}= 70/30)來分離，得到呈黃色固體狀之(R)-6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-6-氟-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(各8.4 mg，各37%)，絕對立體化學任意分配。

實例54，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.28 (s, 1H),

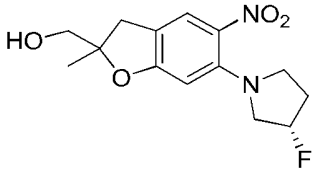
9.82 (dd, *J* = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 9.20 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.04 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 5H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 428.2 $[M+1]^+$。

實例55，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.28 (s, 1H), 9.82 (dd, *J* = 2.4, 4.4 Hz, 1H), 9.20 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.04 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 5H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 428.2 $[M+1]^+$。

實例56及57. *N*-[(2S)-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2R)-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



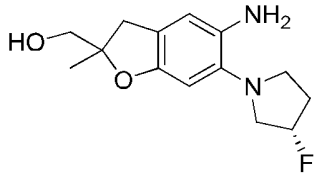
步驟A. [6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2) (150 mg，0.62 mmol)、(*S*)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(110 mg，1.23 mmol)及碳酸

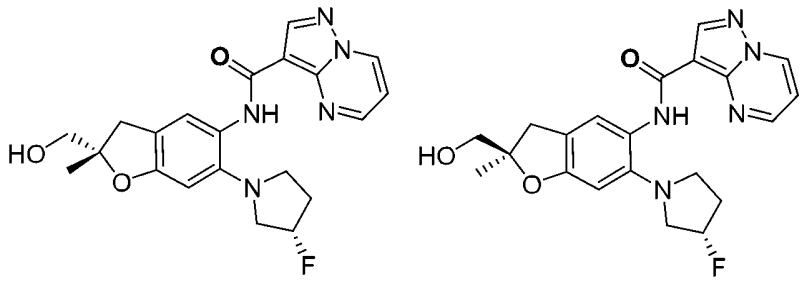
銫(600 mg，1.84 mmol)於DMSO (2 mL)中之混合物在90℃下攪拌3小時。接著將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取。將有機相合併且用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由製備型TLC，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之[6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(102 mg，55%)。MS (ESI): *m/z* = 297.1 [M+1]。

步驟B. [5-胺基-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將[6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(102 mg，0.34 mmol)及10%鈀/碳(10 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。反應物經矽藻土塞過濾且在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之[5-胺基-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(96 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 297.1 [M+1]。

步驟C. *N*-[(2S)-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及***N*-[(2R)-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**



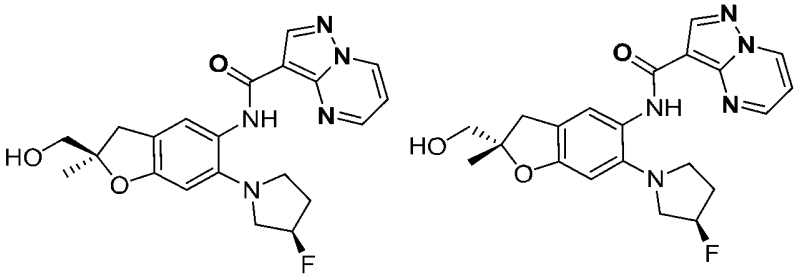
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(118 mg，0.72 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(340 mg，0.89 mmol)及二異丙基乙胺(0.24 mL，1.45 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液在室溫下攪拌10分鐘。向此混合物添加含[5-胺基-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(96 mg，0.36 mmol)之DMF (2 mL)且攪拌16小時。最終產物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈25-70%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化且接著產物藉由對掌性分離(SFC (AD-H 20×250 mm，5um，CO_2/甲醇(0.5%氨(7 m甲醇溶液))= 50/50，35℃)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2S)-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2R)-6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(16 mg，11%) (19 mg，13%)，絕對立體化學任意分配。

實例56，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 8.81 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 2.0, 4.0, Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.4, 7.2, Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 355-3.44 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.36-3.32(m, 1H), 3.24 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.08-1.89 (m, 1H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 412.1 [M+1]

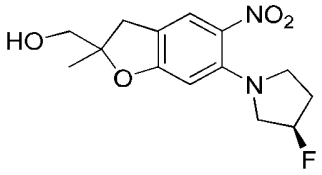
實例57，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.81

(dd, *J* = 2.0, 7.2Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (dd, *J* =1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* =4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.40 - 2.13 (m, 2H), 2.08-1.85 (m, 1H),1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 412.2 [M+1]

實例58及59. *N*-[(2R)-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



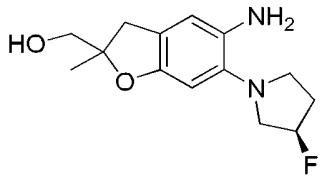
步驟A. [6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物1) (150 mg，0.62 mmol)、(3R)-3-氟吡咯啶鹽酸鹽(440 mg，3.5 mmol)及碳酸銫(780 mg，2.4 mmol)於DMSO(2 mL)中之混合物在90℃下攪拌7小時。將混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯(100 mL)萃取且有機物用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物接著藉由製備型TLC，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色

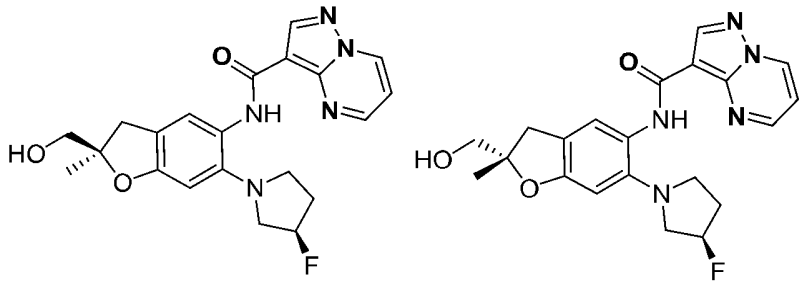
油狀之[6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(135 mg，74%)。MS (ESI): *m/z* = 297.1 $[M+1]^+$。

步驟 B. [5-胺基-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將[6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(135 mg，0.46 mmol)及10%鈀/碳(50 mg)於甲醇(12 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。在經矽藻土塞過濾且濃縮後，得到呈棕色油狀之[5-胺基-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(110 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 267.1 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-[(2R)-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



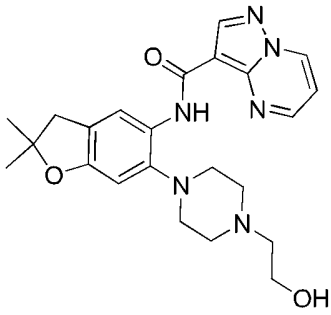
向二異丙基乙胺(0.2 mL，1.24 mmol)及吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(102 mg，0.63 mmol)之溶液中添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(314 mg，0.83 mmol)，接著在25℃下攪拌20

分鐘。向混合物添加[5-胺基-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(110 mg，0.41 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液且將混合物在25℃下攪拌16小時。粗物質藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化且藉由對掌性分離(SFC-80 (Thar，Waters)，AD 20×250 mm，5um (Dacel)，CO_2/甲醇{0.5%氨(7 m甲醇溶液)}= 50/50)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2R)-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(24 mg，14%) (29 mg，17%)，絕對立體化學任意分配。

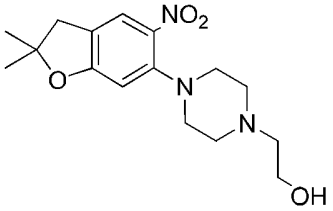
實例58，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11(s, 1H), 9.36(dd, *J* = 1.6,7.2 Hz, 1H), 8.81(dd, *J* = 1.6, 4.0Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.31(dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 5.39(td, *J* = 4.4, 55.2 Hz, 1H), 5.04(t, *J*= 5.6Hz, 1H), 3.56-3.34(m, 4H), 3.22-3.07(m, 2H), 2.93-2.85(m, 1H), 2.81(d, *J* = 16.0Hz, 1H), 2.36-2.05(m, 2H), 1.34(s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 412.1 $[M+1]^+$。

實例59，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11(s, 1H), 9.36(dd, *J* = 1.6,7.2 Hz, 1H), 8.81(dd, *J* = 1.6, 4.0Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.31(dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 5.39(td, *J* = 4.4, 54.4 Hz, 1H), 5.04(t, *J*= 5.6Hz, 1H), 3.56-3.34(m, 4H), 3.22-3.07(m, 2H), 2.93-2.85(m, 1H), 2.81(d, *J* = 16.0Hz, 1H), 2.36-2.07(m, 2H), 1.34(s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 412.2 $[M+1]^+$。

實例60. *N*-[6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

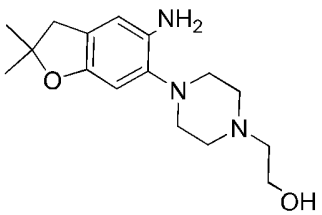


步驟A. 2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]乙醇



將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(中間物1) (100 mg，0.44 mmol)及1-哌嗪乙醇(572 mg，4.39 mmol)於DMSO (1 mL)中之混合物在110℃下攪拌16小時。將混合物傾倒至水中且水相藉由乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機相用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由製備型TLC，使用甲醇:DCM=1:20作為溶離溶劑來純化，得到呈棕色油狀之2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]乙醇(110 mg，78%)。MS (ESI): *m/z* = 322.1 $[M+1]^+$。

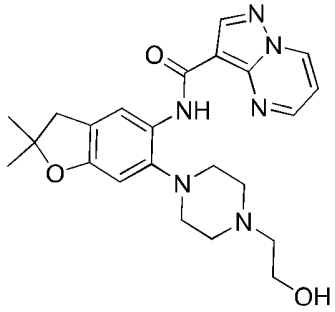
步驟B. 2-[4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]乙醇



將2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]乙醇(59

mg，0.18 mmol)及10%鈀/碳(29 mg)於甲醇(8 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在20℃下攪拌1小時。過濾且濃縮後，得到呈棕色油狀之2-[4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]乙醇(50 mg)，其未經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 392.2 $[M+1]^+$。

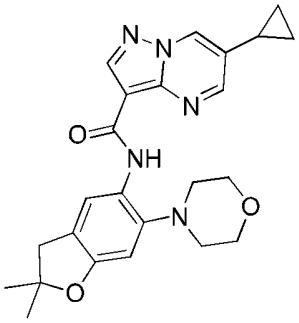
步驟C. *N*-[6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



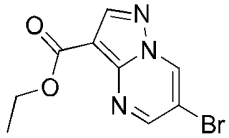
向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(42 mg，0.26 mmol)及二異丙基乙胺(0.09 mL，0.52 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(131 mg，0.34 mmol)，接著將混合物在25℃下攪拌15分鐘。向混合物添加2-[4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]乙醇(50 mg，0.17 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液且將所得混合物在25℃下攪拌16小時。混合物藉由製備型HPLC(Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈10-70%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(45 mg，60%)。^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.42(s, 1H), 9.37(dd, *J* = 1.6 , 7.2Hz, 1H), 8.92 (dd, *J* = 1.6, 4.4Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.36(dd, *J* = 4.4,7.2Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 4.45(t, *J* =5.2Hz, 1H), 3.54(q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.00(s, 2H), 2.84-2.78(m, 4H), 2.74-2.61

(m, 4H), 2.50(t, *J* = 5.6 Hz ,2H), 1.41(s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 437.3 $[M+1]^+$。

實例61. 6-環丙基-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

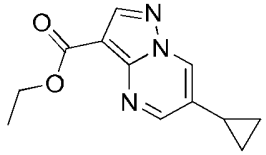


步驟A. 6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯



向3-胺基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(3.0 g，19.34 mmol)及2-溴丙二醛(3.21g，21.26 mmol)於乙醇(10 mL)中之混合物添加乙酸(30 mL)。將混合物在70℃下攪拌2小時。將反應物濃縮至乾。使殘餘物溶解於乙酸乙酯中且添加飽和碳酸氫鈉溶液。萃取有機相且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。接著殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈白色固體狀之6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(3.3 g，63%)。MS (ESI): *m/z* = 270.0 $[M+1]^+$。

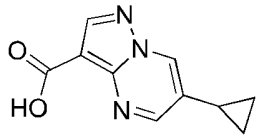
步驟B. 6-環丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯



將6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(400 mg，1.48 mmol)、環丙基硼酸(200 mg，2.33 mmol)、二乙酸鈀(56 mg，0.25 mmol)、三苯基

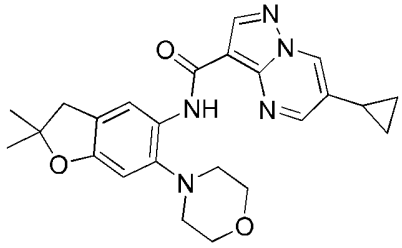
膦(168 mg，0.60 mmol)及磷酸鉀(1260 mg，5.94 mmol)於甲苯(6 mL)及水(1 mL)中之混合物在密封管中在N_2氛圍下在120℃下攪拌2小時。將混合物傾倒至水(30 mL)上且將水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機相用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由製備型TLC，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)來純化，得到呈黃色固體狀之6-環丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(205 mg，60%)。MS(ESI): *m/z* = 232.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 6-環丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



將6-環丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(60 mg，0.26 mmol)及氫氧化鋰(12 mg，0.29 mmol)於THF (3 mL)、甲醇(3 mL)及水(3 mL)中之混合物在100℃下攪拌10分鐘。將混合物用1N鹽酸溶液中和。將水相用EtOAc (20 mL)萃取。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-環丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(52 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 204.1$[M+1]^+$。

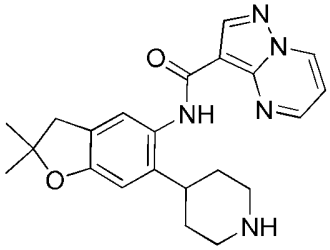
步驟E. 6-環丙基-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



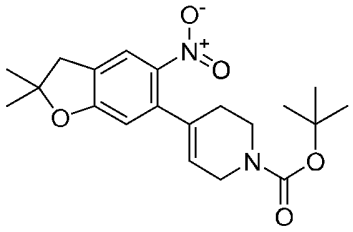
向6-環丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(61 mg，0.30 mmol)及二異

丙基乙胺(0.11 mL，0.66 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(154 mg，0.41 mmol)且將混合物在25℃下攪拌20分鐘。向混合物添加2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(50 mg，0.20 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液且將混合物在25℃下攪拌16小時。將產物榨出。過濾後，收集固體且用甲醇洗滌，得到呈黃色固體狀之6-環丙基-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(61 mg，70%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.41(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.65(d, *J* = 2.0 Hz,1H), 8.50(dd, *J* = 0.8Hz, 2.0Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 6.65(s, 1H), 3.97(t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.04(s, 2H), 2.92(t, *J*= 4.4Hz, 4H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.49(s, 6H), 1.20-1.13(m, 2H), 0.86-0.79(m, 2H)。MS (ESI): *m/z* = 434.1[M+1]$^+$。

實例62. *N*-[2, 2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



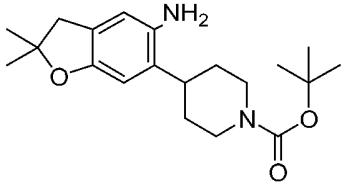
步驟A. 4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯



將*N*-Boc-1,2,5,6-四氫吡啶-4-硼酸頻哪醇酯(1350 mg，4.37

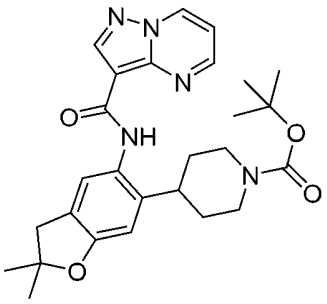
mmol)、6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(中間物1) (345 mg，1.52 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (99 mg，0.14 mmol)及碳酸銫(1120 mg，3.44 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物在密封管中在90℃下在微波條件下攪拌2小時。將混合物傾倒至水(30 mL)中且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。將有機相用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物接著藉由製備型TLC，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)來純化，得到呈黃色油狀之4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(550 mg，87%)。MS (ESI): *m/z* = 397.2[M+Na]$^+$。

步驟B. 4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



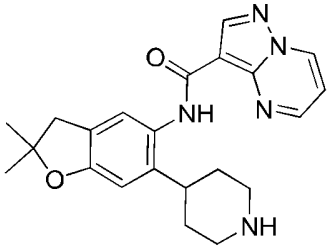
將4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.27 mmol)及10%鈀/碳(50 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在20℃下攪拌2小時。經矽藻土塞過濾且在減壓下濃縮後，得到呈棕色油狀之4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(85 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 291.1[M-*t*Bu]$^+$。

步驟C. 4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯



向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(60 mg，0.37 mmol)及二異丙基乙胺(0.12 mL，0.74 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓且在25℃下攪拌20分鐘。向混合物添加4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(85 mg，0.25 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液且在25℃下攪拌16小時。將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機相用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由製備型TLC，使用乙酸乙酯:石油醚(3:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(63 mg，52%)。MS (ESI): *m/z* = 492.2[M+1]$^+$。

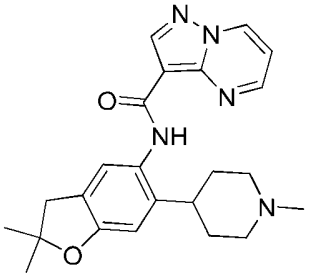
步驟D. *N*-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



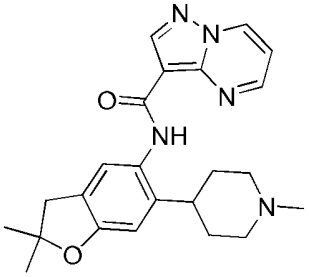
向4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(63 mg，0.13 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.29 mL，3.95 mmol)且將混合物在25℃下攪拌2小

時。混合物藉由三乙胺中和。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之N-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(33 mg，66%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64(s, 1H), 9.40 (dd, J = 1.6,6.8 Hz,1H), 8.87 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz,1H), 8.69 (s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.34 (dd, J=4.4, 6.8Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.02 (t, J =12.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.59 (t, J = 12.0 Hz,2H), 1.69(d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 392.2[M+1]$^+$。

實例63. *N*-[2,2-二甲基-6-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



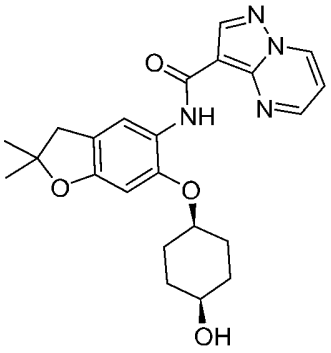
步驟A. *N*-[2,2-二甲基-6-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

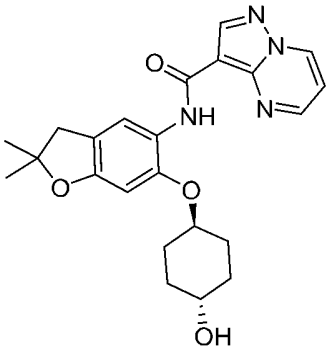


向*N*-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例62) (39 mg，0.10 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加甲醛(200 mg，2.46 mmol，30 wt%)且將混合物在25℃下攪拌30

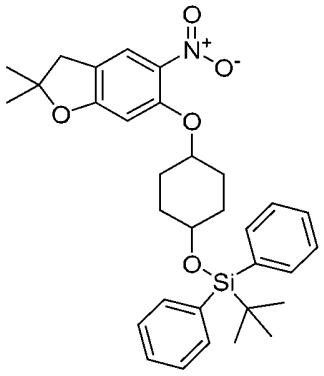
分鐘。向混合物添加氰基硼氫化鈉(30 mg，0.5 mmol)，將反應在25℃下攪拌1小時。添加水且混合物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之N-[2,2-二甲基-6-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(23 mg，57%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61(s, 1H), 9.40 (dd, J = 1.6,6.8 Hz,1H), 8.87 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz,1H), 8.69(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.35(dd, J=4.4, 6.8Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.88(d, J =11.6 Hz, 2H), 2.83-2.73(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.96(t, J = 9.6 Hz,2H), 1.77-1.59(m, 4H), 1.42(s, 6H)。MS (ESI): m/z = 406.2[M+1]$^+$。

實例64及65. ***順式*-*N*-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**及***反式*-*N*-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**



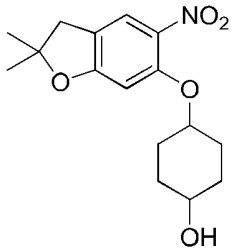


步驟A. ***第三丁基-[4-[(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己氧基]-二苯基-矽烷***



將4-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基環己醇(255 mg，0.72 mmol)、第三丁醇鉀(130 mg，1.16 mmol)及6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(實例3，步驟F) (265 mg，1.25 mmol)於1,4-二噁烷(7 mL)中之混合物在40℃下攪拌36小時。混合物*藉由逆相層析法(C18,80 g，40-60um，10um；A：乙腈0.1%至100%；*10 mM*水溶液)來純化，得到呈黃色油狀之第三丁基-[4-[(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己氧基]-二苯基-矽烷(110 mg，28%)*。MS (ESI): m/z = 568.2$[M+Na]^+$。

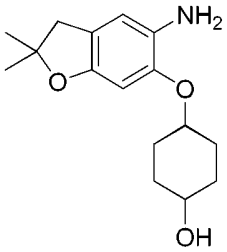
步驟B. 4-[(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己醇



向第三丁基-[4-[(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己氧基]-二苯基-矽烷(100.0 mg，0.18 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物添加12N鹽酸溶液 (0.3 mL，3.6 mmol)且將混合物在25℃下攪拌5小時。混合物藉由三乙胺中和至pH=8.0且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型TLC，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)來純化，得到呈黃色油狀之4-[(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己醇(53 mg，94%)。

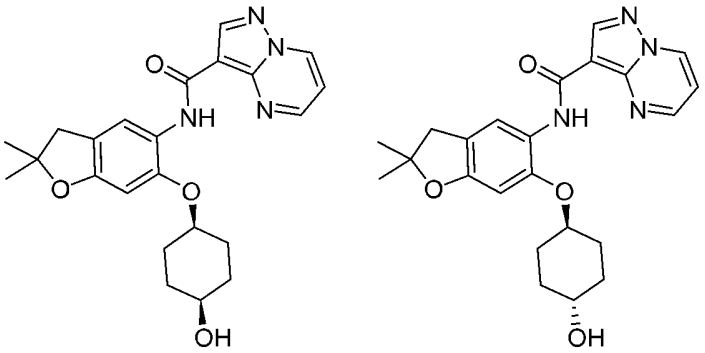
MS (ESI): *m/z* = 330.1[M+Na]$^+$。

步驟C. 4-[(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己醇



將4-[(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己醇(53 mg，0.17 mmol)及10%鈀/碳(25 mg)於甲醇(6 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。在經矽藻土塞過濾且濃縮後，得到呈棕色油狀之4-[(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己醇(45 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 278.1[M+1]$^+$。

步驟D. *順式*-*N*-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*反式*-*N*-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(40 mg，0.25 mmol)及二異丙基乙胺(0.08 mL，0.50 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(123 mg，0.32 mmol)，接著將混合物在25℃下攪拌20分鐘。向混合物添加4-[(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)氧基]環己醇(45 mg，0.16 mmol)於DMF (2 mL)中

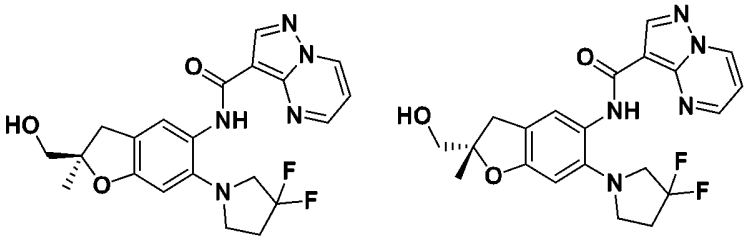
之溶液且將混合物在25℃下攪拌16小時。粗物質藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10 um；A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之順式-*N*-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(26 mg，38%)及反式-*N*-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(10 mg，15%)。

順式-*N*-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18(s, 1H), 9.36(dd, *J* = 1.6,7.2 Hz,1H), 8.83(dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.66(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.31(dd, *J*=4.4, 7.2Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 4.57(d, *J*= 4.4Hz, 1H), 4.42-4.34(m, 1H), 3.62-3.51(m, 1H), 2.97(s, 2H), 2.12-2.01(m, 2H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.65-1.52(m, 2H), 1.41(s, 6H), 1.39-1.28(m, 2H)。MS (ESI): *m/z* = 423.2[M+1]$^+$。

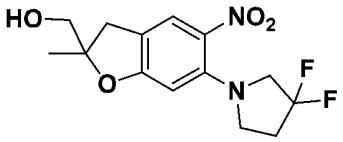
反式-*N*-[6-(4-羥基環己氧基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz,1H), 8.98(dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.35(dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 4.61(d, *J*= 3.2Hz, 1H), 4.54-4.47(m, 1H), 3.69-3.61(m, 1H), 2.97(s, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.82-1.72(m, 2H), 1.72-1.65(m, 2H), 1.64-1.55(m, 2H), 1.41(s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 423.2[M+1]$^+$。

實例66及67. *N*-[(2R)-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及***N*-[(2S)-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]**

嘧啶-3-甲醯胺

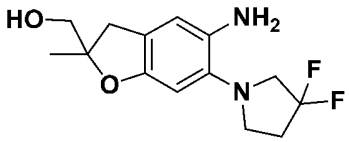


步驟A. [6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



向(6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物3) (150.0 mg，0.66 mmol)及碳酸鉀(228.0 mg，1.65 mmol)於乙腈(5 mL)中之溶液中添加3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(114.0 mg，0.79 mmol)且將混合物攪拌16小時。水(10 mL)添加至混合物。將水相用DCM (3×20 mL)萃取。將有機相合併且用水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之[6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(208 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 315.1 $[M+1]^+$。

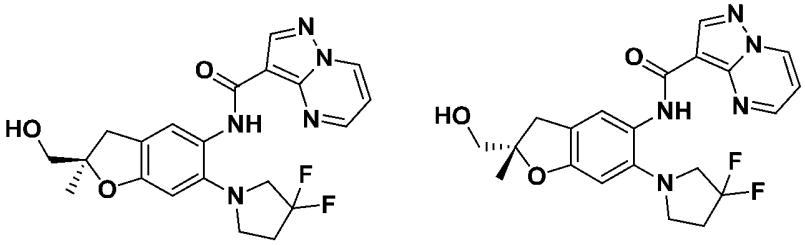
步驟B. [5-胺基-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將[6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(208.0 mg，0.66 mmol)及10%鈀/碳(20.0 mg，0.66 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。反應物經矽藻土塞過濾且在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之[5-胺基-6-(3,3-二氟

吡咯啶-1-基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(188 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 285.1 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-[(2R)-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



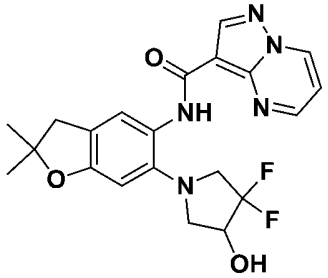
在25℃下向[5-胺基-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(181.0 mg，0.64 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(104.0 mg，0.64 mmol)及二異丙基乙胺(0.22 mL，1.33 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(364.0 mg，0.90 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16小時。混合物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化且接著藉由SFC (SFC-80 (Thar，Waters)，OD 20×250 mm，5um (Dacel)，CO_2/甲醇{0.2%氨(7 m甲醇溶液)}= 65/35)來對掌性解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2R)-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(32.3 mg，12%) (38.6 mg，14%)，絕對立體化學任意分配。

實例66，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.25 (s, 1H),

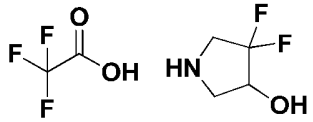
9.37 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 4.0,6.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.52-3.39 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 3H), 2.83 (d, *J* = 15.6 Hz,1H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 430.2 $[M+1]^+$。

實例67，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.24 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s 1H), 8.21 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 4.0,7.2 Hz, 1H),6.72 (s, 1H),5.05 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 3.53-3.39 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 3H), 2.83 (d, *J* = 15.6 Hz,1H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 430.1 $[M+1]^+$。

實例68. *N*-(6-(3,3-二氟-4-羥基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



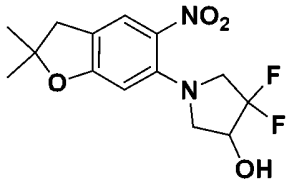
步驟A. 4,4-二氟吡咯啶-3-醇三氟乙酸鹽



將3,3-二氟-4-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.45 mmol)及三氟乙酸(1 mL)於DCM (5 mL)中之混合物在20℃下攪拌2小時。在減壓下移除溶劑後，得到呈棕色油狀之4,4-二氟吡咯啶-3-醇三氟乙酸鹽(46 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 124.1 $[M+1]^+$。

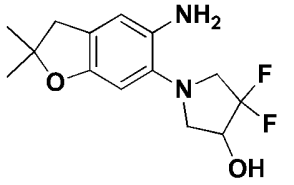
步驟B. 1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4,4-二氟吡

咯啶-3-醇



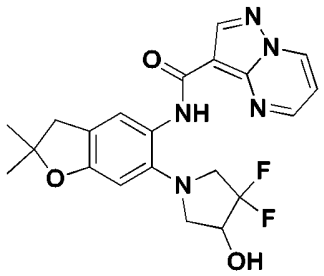
將4,4-二氟吡咯啶-3-醇三氟乙酸鹽(46 mg，0.35 mmol)、6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(實例3，步驟F) (75 mg，0.35 mmol)及碳酸鉀(145 mg，1.05 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在90℃下攪拌20小時。在減壓下移除溶劑後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4至1:1)來純化，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4,4-二氟吡咯啶-3-醇(62 mg，53%)。MS (ESI): *m/z* = 315.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4,4-二氟吡咯啶-3-醇



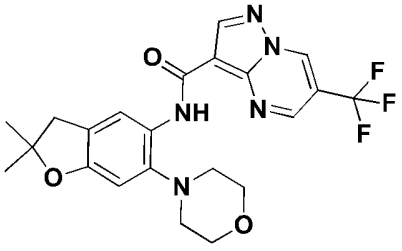
將1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4,4-二氟吡咯啶-3-醇(62 mg，0.20 mmol)及10%鈀/碳(15 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在20℃下攪拌2小時。過濾且小心濃縮(產物具有揮發性)後，得到呈黃色固體狀之1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4,4-二氟吡咯啶-3-醇(52 mg，80%)。MS (ESI): *m/z* = 285.0 $[M+1]^+$。

步驟D. *N*-(6-(3,3-二氟-4-羥基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

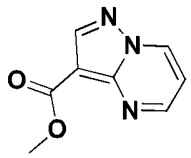


將1-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4,4-二氟吡咯啶-3-醇(52 mg，0.15 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(30 mg，0.18 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(119 mg，0.23 mmol)及二異丙基乙胺(59 mg，0.46 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物在20℃下攪拌16小時。粗物質藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈15-40%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-(3,3-二氟-4-羥基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(51.2 mg，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.07 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.92 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 430.1 $[M+1]^+$。

實例69. *N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

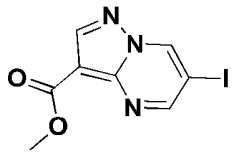


步驟A.吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯



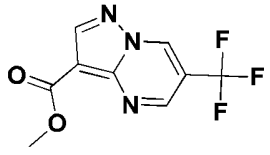
向吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-甲酸(4.97 g，30.7 mmol)於甲醇(120 mL)中之溶液中添加濃硫酸(5 mL)。將反應混合物在回流下攪拌18小時。濃縮後，緩慢添加飽和碳酸氫鈉溶液。將水相用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且濃縮後，得到呈黃色固體狀之吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(4.50 g，83%)。MS (ESI*)*: *m/z* = 200.0 [M+Na]。

步驟B. 6-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯



向吡咯并[1,2-a]嘧啶-8-甲酸甲酯(3.43 g，19.47 mmol)及乙酸鈉(15.97 g，194.74 mmol)於乙酸(80 mL)中之混合物添加一氯化碘(3.79 g，23.37 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌18小時。濃縮後，添加飽和碳酸氫鈉溶液。將水相用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之6-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(2.97 g，51%)。MS (ESI): *m/z* = 325.9 [M+Na]。

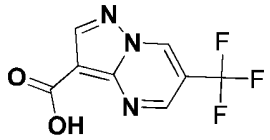
步驟C. 6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯



將6-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(400.0 mg，1.32 mmol)及

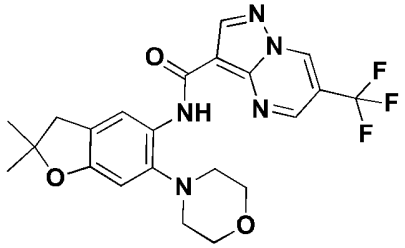
(1,10-啡啉)(三氟甲基)銅(I) (619.2 mg，1.98 mmol)於DMF (0.5 mL)中之混合物在手套箱中加熱至50℃且攪拌18小時。添加水及乙酸乙酯(50 mL)且將有機相用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(100 mg，31%)。MS (ESI): *m/z*= 246.0 $[M+1]^+$。

步驟D. 6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



將6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(50.0 mg，0.20 mmol)於濃鹽酸(2 mL)中之混合物在100℃下攪拌4小時。將反應物濃縮至乾且殘餘物藉由製備型HPLC (A：乙腈25-37%；B：0.05%甲酸水溶液)來純化，得到呈白色固體狀之6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(25 mg，53%)。MS (ESI): *m/z* = 232.0 $[M+1]^+$。

步驟E. *N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

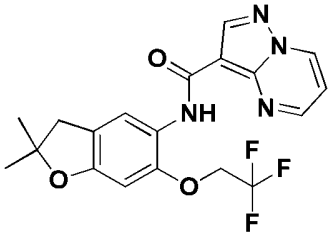


將2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(實例33，步驟B) (34.0 mg，0.14 mmol)、6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(25 mg，0.11 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(78.09 mg，0.21 mmol)及二異丙基乙胺(52.99 mg，0.41 mmol)於

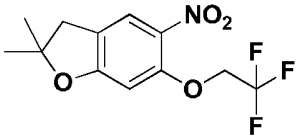
DMF (5 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。粗物質藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mmol/L碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(34 mg，67 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.26 (s, 1H), 10.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 2.0 Hz , 1H), 8.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.83-8.10 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.83-2.79 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 462.1 $[M+1]^+$。

實例70. *N*-[2,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



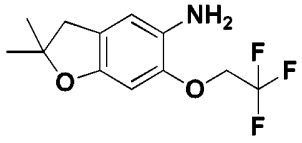
步驟A. 2,2-二甲基-5-硝基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃



將碳酸銫(125.0 mg，0.38 mmol)、二乙酸鈀(5.0 mg，0.02 mmol)、6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(中間物4) (52.0 mg，0.19 mmol)及外消旋-2-(二第三丁基膦基)-1,1'-聯萘(77.0 mg，0.19 mmol)於2,2,2-三氟乙醇(0.30 mL)及甲苯(3.0 mL)中之混合物在密封管中在80℃下在微波條件下加熱且將反應攪拌3小時。反應物在減壓下濃縮至乾且接著藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)作為溶

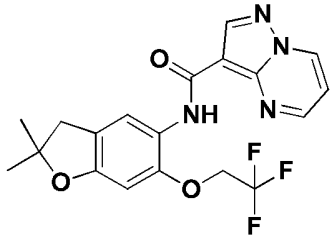
離溶劑來純化，得到呈無色油狀之2,2-二甲基-5-硝基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃(37 mg，56%)。MS (ESI): *m/z* =292.0 $[M+1]^+$。

步驟B. 2,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃-5-胺



將10%鈀/碳(5.0 mg)及2,2-二甲基-5-硝基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃(37.0 mg，0.13 mmol)於甲醇(2 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈無色油狀之2,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃-5-胺(33 mg)，其未經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): *m/z* =262.1 $[M+1]^+$。

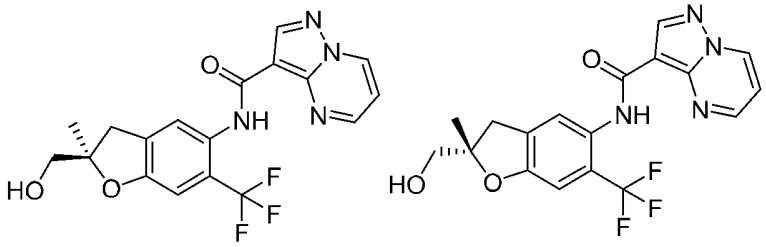
步驟C. *N*-[2,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



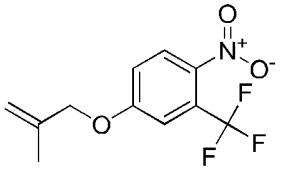
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(21.0 mg，0.13 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(99.0 mg，0.19 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.04 mL，0.25 mmol)及2,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃-5-胺(33.0 mg，0.13 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。過濾且濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[2,2-二甲基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(9.1 mg，

17%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.27(s, 1H), 8.80(dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.03(dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.41 (q, *J* =8.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.48 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 407.1 $[M+1]^+$。

實例71及72. *N*-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

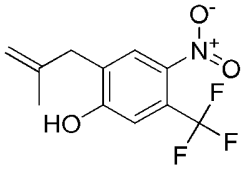


步驟A. 4-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-2-(三氟甲基)苯



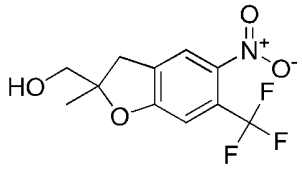
將4-硝基-3-(三氟甲基)苯酚(1000 mg，4.83 mmol)、3-溴-2-甲基丙烯(0.65 mL，6.5 mmol)、碳酸銫(3080 mg，9.45 mmol)於DMF (12 mL)中之混合物在50℃下攪拌2小時。將混合物傾倒至水(50 mL)中且藉由乙酸乙酯(150 ml)萃取且有機物用水及鹽水洗滌。接著分離出有機相且經無水硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾，得到呈黃色油狀之4-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-2-(三氟甲基)苯(1.2 g)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =262.0 $[M+1]^+$。

步驟B. 2-(2-甲基烯丙基)-4-硝基-5-(三氟甲基)苯酚



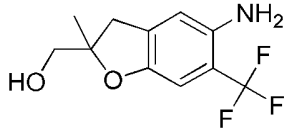
將4-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-2-(三氟甲基)苯(1200 mg，4.59 mmol)於DMF (14 mL)中之混合物在密封管中在微波條件下在200℃下攪拌3小時。混合物藉由逆相層析法(C18, 120 g，乙腈18-22 %；B：0.1%碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色油狀之2-(2-甲基烯丙基)-4-硝基-5-(三氟甲基)苯酚(222 mg，19%)。MS (ESI): *m/z* =262.0 $[M+1]^+$

步驟C. [2-甲基-5-硝基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



在0℃下向2-(2-甲基烯丙基)-4-硝基-5-(三氟甲基)苯酚(222 mg，0.85 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物添加3-氯過苯甲酸(222 mg，1.13 mmol)，接著在25℃下攪拌18小時。將反應混合物用DCM (30 mL)稀釋，接著用亞硫酸鈉溶液、碳酸氫鈉溶液及水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。殘餘物藉由逆相層析法(C18, 60 g，乙腈25-27%；B：0.1%碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色油狀之[2-甲基-5-硝基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(66 mg，28%)。MS (ESI): *m/z* =278.0 $[M+1]^+$。

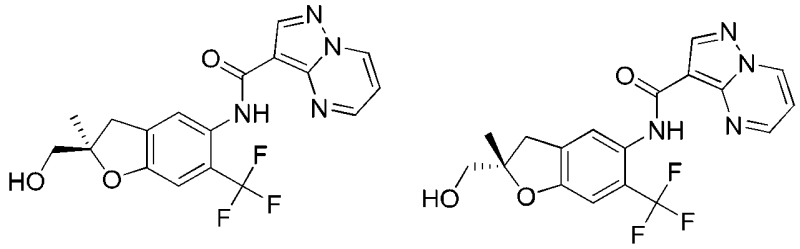
步驟D. [5-胺基-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將[2-甲基-5-硝基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(66 mg，0.24 mmol)及10%鈀/碳(20 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈棕色油狀之[5-胺基-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(55 mg，93%)。

MS (ESI): *m/z* =248.1 $[M+1]^+$。

步驟E. *N*-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



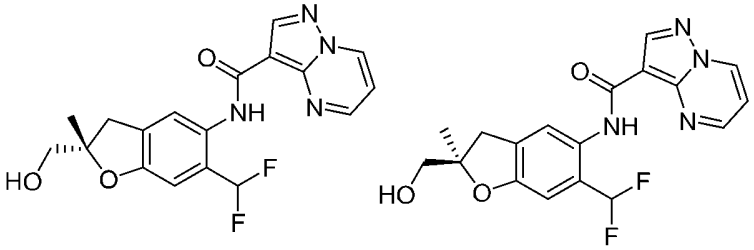
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(55 mg，0.34 mmol)及六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(170 mg，0.45 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.11 mL，0.68 mmol)及[5-胺基-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(55 mg，0.22 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物在75℃下攪拌24小時。冷卻至室溫後，混合物藉由製備型HPLC(Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化且接著產物藉由對掌性HPLC [SFC-80 (Thar，Waters)，AD 20×250 mm，5um (Dacel)，二氧化碳/甲醇{0.5%氨水(7 m甲醇溶液)}= 65/35]解析，得到呈白色固體狀之*N*-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(5.6 mg，6%) (8.1 mg，9%)，絕對立體化學任意分配。

實例70，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 1.6,7.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* =4.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1H), 3.76-3.61 (m,

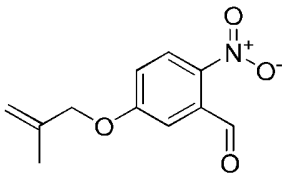
2H), 3.36 (d, *J*= 16.4 Hz, 1H), 3.00 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 393.1 $[M+1]^+$。

實例71，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 1.6,7.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* =4.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.36 (d, *J*= 16.4 Hz, 1H), 3.00 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 393.1 $[M+1]^+$。

實例73及74. *N*-[(2S)-6-(二氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及***N*-[(2R)-6-(二氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**

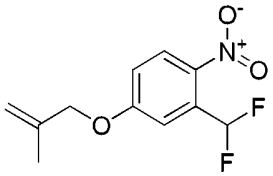


步驟A. 5-(2-甲基烯丙基氧基)-2-硝基-苯甲醛



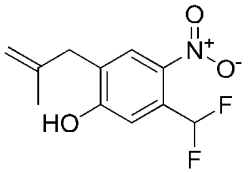
將5-羥基-2-硝基苯甲醛(1000 mg，5.98 mmol)、3-溴-2-甲基丙烯(0.81 mL，8.0 mmol)、碳酸銫(4000 mg，12.28 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在50℃下攪拌2小時。將混合物傾倒至水(50 mL)中。水相藉由乙酸乙酯(150 mL)萃取且將有機相用水及鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。有機相濃縮至乾，得到呈黃色油狀之5-(2-甲基烯丙基氧基)-2-硝基-苯甲醛(1.25 g)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =222.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 2-(二氟甲基)-4-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-苯



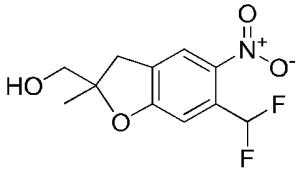
在0℃下向5-(2-甲基烯丙基氧基)-2-硝基-苯甲醛(1250 mg，5.65 mmol)於DCM (25 mL)中之混合物添加二乙基胺基三氟化硫(1.88 mL，14.13 mmol)，接著在25℃下攪拌8小時。將混合物用DCM (200 mL)稀釋，接著用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:20)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之2-(二氟甲基)-4-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-苯(1310 mg，95%)。MS (ESI): *m/z* =244.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 5-(二氟甲基)-2-(2-甲基烯丙基)-4-硝基-苯酚



將2-(二氟甲基)-4-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-苯(1300 mg，5.35 mmol)於DMF (16 mL)中之混合物在密封管中在微波條件下在200℃下攪拌3小時。混合物藉由逆相層析法(C18，120 g,A：乙腈22-25 %；B：含0.1%碳酸氫銨之水)來純化，得到呈黃色油狀之5-(二氟甲基)-2-(2-甲基烯丙基)-4-硝基-苯酚(310 mg，24%)。MS (ESI): *m/z* =244.1 $[M+1]^+$。

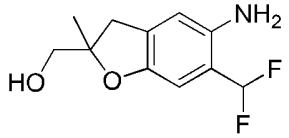
步驟D. [6-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



在0℃下向5-(二氟甲基)-2-(2-甲基烯丙基)-4-硝基-苯酚(310 mg，

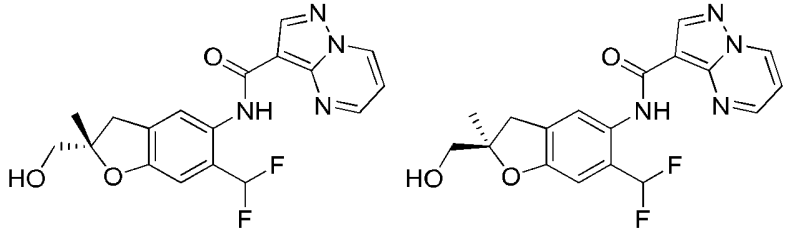
1.27 mmol)於DCM (15 mL)中之混合物添加3-氯過苯甲酸(375 mg，1.91 mmol)，接著在25℃下攪拌18小時。將反應混合物用DCM (50 mL)稀釋。將有機相用碳酸氫鈉溶液、水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由逆相層析法(C18，80 g，A：乙腈20-27%；B：含0.1%碳酸氫銨之水)來純化，得到呈黃色油狀之[6-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(156 mg，47%)。MS (ESI): *m/z* =260.1 $[M+1]^+$。

步驟E. [5-胺基-6-(二氟甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將[6-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(140 mg，0.54 mmol)及10%鈀/碳(50 mg)於甲醇(15 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈棕色油狀之[5-胺基-6-(二氟甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(115 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =230.1 $[M+1]^+$。

步驟F. *N*-[(2S)-6-(二氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2R)-6-(二氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(120 mg，0.74 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.26 mL，1.56 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(395 mg，1.04 mmol)及[5-胺基-6-(二氟甲基)-

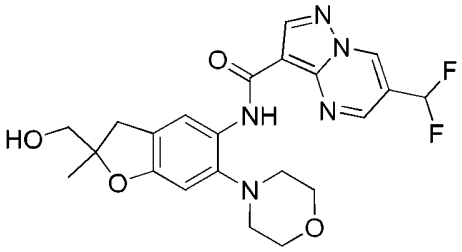
2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(115 mg，0.50 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物在65℃下攪拌16小時。冷卻至室溫後，混合物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10 um；A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)及對掌性HPLC [SFC-80 (Thar，Waters)，AY 20×250 mm，5um (Dacel)，二氧化碳/ 甲醇{0.5%氨水(7 m甲醇溶液)}= 60/40]來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2R)-6-(二氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-(二氟甲基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(44.4 mg，24%) (32.7 mg，17%)，絕對立體化學任意分配。

實例73，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 1.6,7.2 Hz, 1H), 8.87 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* =4.4, 7.2 Hz, 1H), 7.042 (t, *J* =55.2 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 5.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.29 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 2.92(d, *J*=16.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 375.1 $[M+1]^+$。

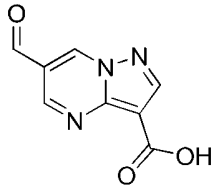
實例74，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 1.6,7.2 Hz, 1H), 8.87 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* =4.4, 7.2 Hz, 1H), 7.042 (t, *J* =55.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.11 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.29 (d, *J*= 16.0 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 375.1 $[M+1]^+$。

實例75. 6-(二氟甲基)-*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并

呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

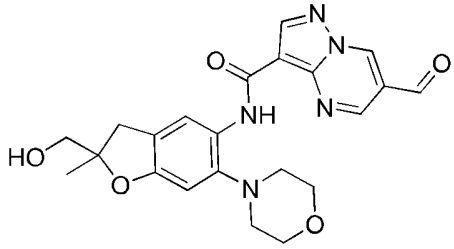


步驟A. 6-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



將5-胺基-1H-吡唑-4-甲酸(270 mg，2.12 mmol)及甲烷三甲醛(205 mg，2.05 mmol)於乙醇(1.5 mL)及乙酸(0.50 mL)中之混合物在25℃下攪拌1小時且在70℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，過濾混合物，將固體用乙醇洗滌且真空乾燥，得到呈黃色固體狀之6-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(135 mg，33.2%)。^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 12.04 (brs, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.93(d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.11(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H)。MS (ESI): m/z =192.1 $[M+1]^+$。

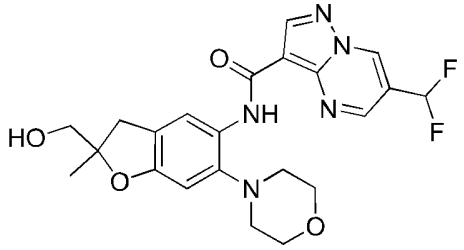
步驟B. 6-甲醯基-*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將6-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(110 mg，0.58 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.22 mL，1.35 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(330 mg，0.87 mmol)及(5-胺基-2-甲基-6-

嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(實例6，步驟B) (115 mg，0.44 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物在25℃下攪拌3小時。添加水及乙酸乙酯(150 mL)。將有機相用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。添加甲醇(1 mL)，接著在過濾後收集固體，得到呈黃色固體狀之6-甲醯基-*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(115 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =438.1 $[M+1]^+$。

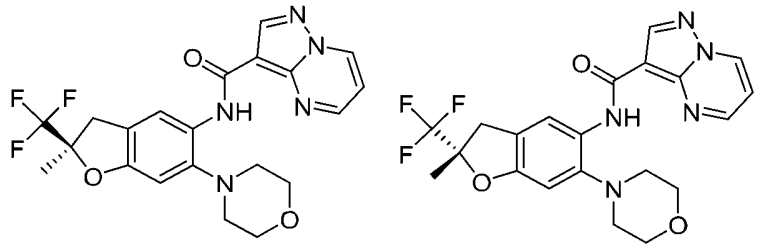
步驟C. 6-(二氟甲基)-*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



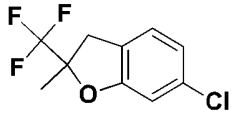
在0℃下向6-甲醯基-*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(70 mg，0.16 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物添加二乙基胺基三氟化硫(0.21 mL，1.55 mmol)且將混合物攪拌2小時。將反應混合物用DCM (10 mL)及水稀釋。有機相經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (A：乙腈25-45%；B：含0.05%甲酸之水)來純化，得到呈黃色固體狀之6-(二氟甲基)-*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(10.9 mg，15%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H),8.26 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 55.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.01-3.90 (m, 4H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.27 (d, *J*=15.2 Hz, 1H), 2.99-2.90 (m, 5H), 1.44 (s, 3H)。

MS (ESI): *m/z* = 460.1 $[M+1]^+$。

實例76及77. (R)-*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

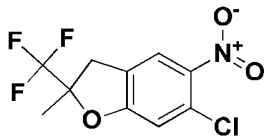


步驟A. 6-氯-2-甲基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃



將3-(4-氯-2-氟苯基)-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇(500 mg，1.95 mmol)及第三丁氧基鉀(875 mg，7.80 mmol)於THF (20 mL)中之混合物在65℃下攪拌18小時。冷卻至室溫後，添加水。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4至1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之6-氯-2-甲基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃(200 mg，22%)。MS (ESI): *m/z* = 237.1 $[M+1]^+$。

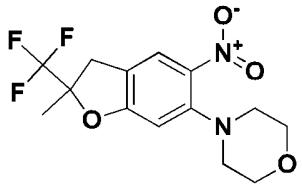
步驟B. 6-氯-2-甲基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃



在25℃下向6-氯-2-甲基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃(250 mg，1.06 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中緩慢添加發煙硝酸(0.5 mL)且攪拌15分鐘。添加水及乙酸乙酯(30 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙

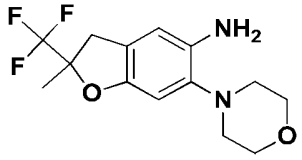
酯:石油醚(1:6至1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈橙色固體狀之6-氯-2-甲基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃(250 mg，82%)。MS (ESI): *m/z* = 282.2 $[M+1]^+$。

步驟C. 4-(2-甲基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



將6-氯-2-甲基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃(250 mg，0.89 mmol)於嗎啉(1 mL)中之混合物在密封小瓶中在65℃下攪拌18小時。將混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-甲基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(150 mg，84%)。MS (ESI): *m/z* = 333.1 $[M+1]^+$。

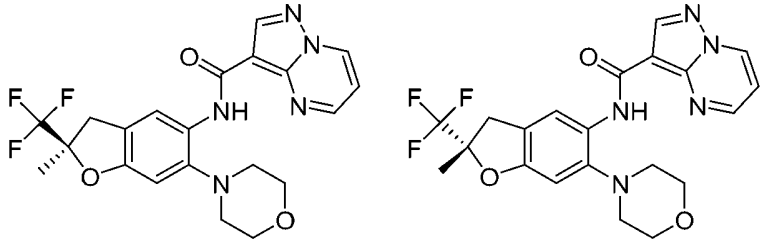
步驟D. 2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將4-(2-甲基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(150 mg，0.45 mmol)及10%鈀/碳(15 mg)於甲醇(6 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。濾去催化劑。在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(100 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 303.1 $[M+1]^+$。

步驟E. (R)-*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-

5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及**(S)-*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**

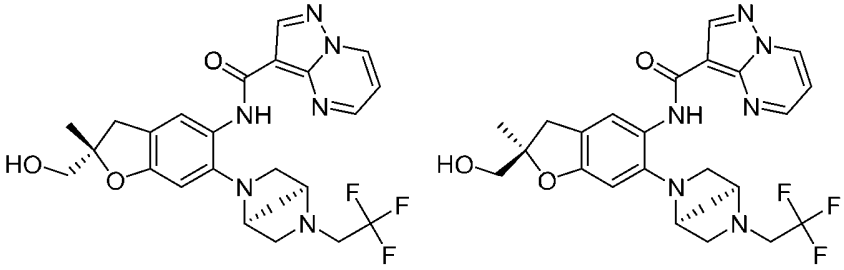


將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(54 mg，0.33 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(172 mg，0.33 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(85 mg，0.66 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(100 mg，0.33 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌18小時。添加水及乙酸乙酯(30 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(10:1)作為溶離溶劑來純化，得到所需產物且接著其藉由對掌性HPLC(管柱：CE-4，移動相：己烷/乙醇/DEA =70/30/0.1)來解析，得到呈黃色固體狀之(R)-*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(各48 mg，各33.3%)，絕對立體化學任意分配。

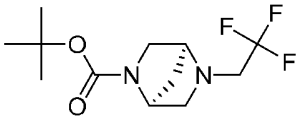
實例76，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.48 (s, 1H),9.38 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H),8.96(dd,J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H),3.85-3.83 (m, 4H), 3.52 (d,J = 16.8 Hz, 1H), 3.30 (d,J = 16.8 Hz, 1H), 2.85-2.83 (m, 4H), 1.62 (s, 3H)。MS (ESI):m/z = 448.2 $[M+1]^+$。

實例77，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ10.48 (s, 1H),9.38 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H),8.95(dd,J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.52 (d,J = 16.8 Hz, 1H), 3.30 (d,J = 16.8 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 4H), 1.62 (s, 3H)。MS (ESI):m/z = 448.2 $[M+1]^+$。

實例78及79. *N*-((S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及***N*-((R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**

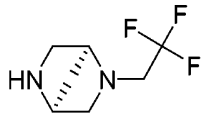


步驟A. (1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯



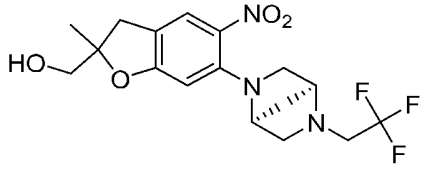
將(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(70 mg，0.35 mmol)、三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(81 mg，0.35 mmol)及碳酸鉀(97 mg，0.70 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。過濾後，真空濃縮濾液，得到呈無色油狀之(1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(95 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 281.1 $[M+1]^+$。

步驟B. (1S,4S)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷



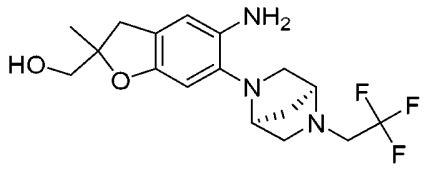
將(1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯(95 mg，0.34 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(1 mL)及DCM (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌一小時。將混合物真空濃縮，得到呈無色油狀之(1S,4S)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷 2,2,2-三氟乙酸鹽(55 mg)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 181.1 $[M+1]^+$。

步驟C. (2-甲基-5-硝基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



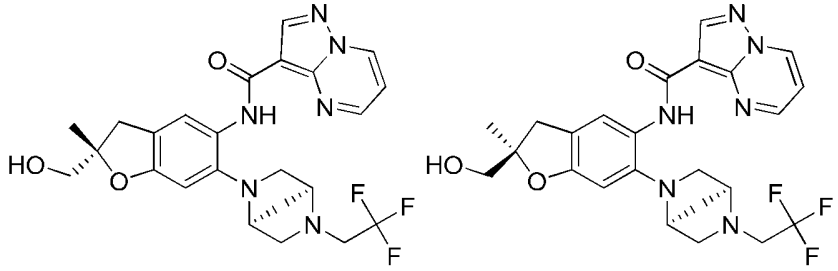
將(6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(70 mg，0.31 mmol)、(1S,4S)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷(55 mg，0.31 mmol)及碳酸銫(303 mg，0.93 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。將混合物傾倒至水中且將水相用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。將有機相合併，用水及鹽水洗滌。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之(2-甲基-5-硝基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(110 mg，92%)。MS (ESI): *m/z* = 388.1 $[M+1]^+$。

步驟D. (5-胺基-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(2-甲基-5-硝基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(110 mg，0.28 mmol)及10%鈀/碳(11 mg)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈無色油狀之(5-胺基-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(80 mg，79 %)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 358.1 $[M+1]^+$。

步驟E. *N*-((S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及***N*-((R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**



將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(36 mg，0.22 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(115 mg，0.22 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(85 mg，0.66 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加(5-胺基-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(80 mg，0.22 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌18小時。添加水及乙酸乙酯

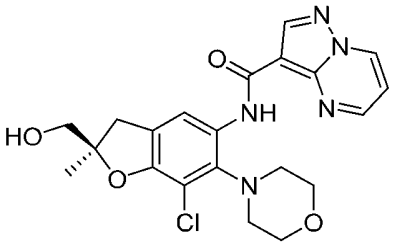
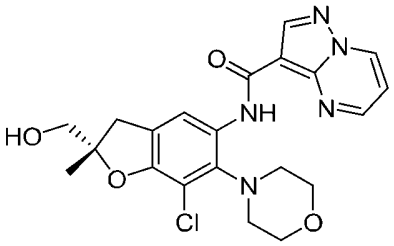
(30 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(10:1)作為溶離溶劑來純化，得到所需產物且接著其藉由對掌性製備型SFC (管柱：OD 4.6×250 mm，5um (Decial)，管柱溫度：35℃，移動相：CO2/甲醇(0.2%氨之甲醇溶液)= 70/30)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-((S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1S,4S)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(各8 mg，各7%)，絕對立體化學任意分配。

實例78，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ9.74 (s, 1H),9.37 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H),8.85(dd,*J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H),5.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H),3.51 (s, 1H),3.45-3.41 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 3H), 3.16 (d,*J* = 16.0 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H),2.78 (d,*J* = 15.6 Hz, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H),1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 503.3 $[M+1]^+$。

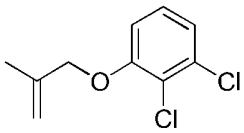
實例79，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ9.72 (s, 1H),9.37 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H),8.85(dd,*J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.47(s, 1H),5.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H),3.50 (s, 1H),3.45-3.41 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 3H), 3.16 (d,*J* = 16.0 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.78 (d,*J* = 15.6 Hz, 1H), 1.89 -1.76 (m, 2H),1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =

503.3 $[M+1]^+$。

實例80及81. (R)-*N*-(7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

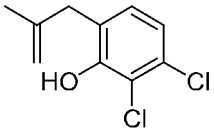



步驟A. 1,2-二氯-3-(2-甲基烯丙基氧基)苯



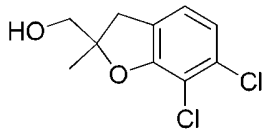
將2,3-二氯苯酚(500 mg，3.07 mmol)、3-溴-2-甲基丙烯(497 mg，3.68 mmol)及碳酸鉀(848 mg，6.14 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。接著過濾反應，濃縮且藉由矽膠層析法，使用石油醚來純化，得到呈無色油狀之1,2-二氯-3-(2-甲基烯丙基氧基)苯(659 mg，99%)。MS (ESI): m/z =218.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 2,3-二氯-6-(2-甲基烯丙基)苯酚



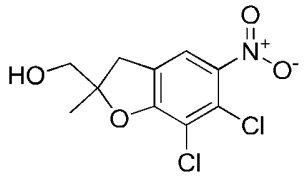
將1,2-二氯-3-(2-甲基烯丙基氧基)苯(600 mg，2.76 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物在220℃下在微波下攪拌2小時。添加水且將混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淡黃色油狀之2,3-二氯-6-(2-甲基烯丙基)苯酚(400 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。

步驟C. (6,7-二氯-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



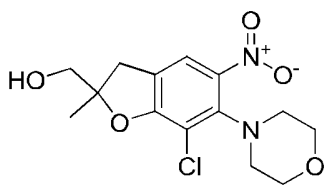
在冰冷下向3-氯-2-甲基-6-(2-甲基烯丙基)苯酚(400 mg，1.84 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物添加3-氯過氧苯甲酸(558 mg，2.76 mmol)。將混合物在25℃下攪拌18小時。過濾反應物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(6,7-二氯-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(300 mg，70%)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =233.1 $[M+1]^+$。

步驟D. (6,7-二氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



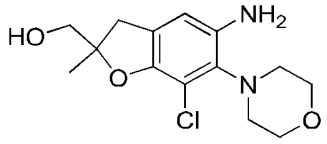
在25℃下向(6,7-二氯-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(300 mg，1.29 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物逐滴添加發煙硝酸(0.5 mL)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘且傾倒至冰水中。將水相用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈淡灰色固體狀之(6,7-二氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(220 mg，61%)。MS (ESI): m/z =279.1 $[M+1]^+$。

步驟E. (7-氯-2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



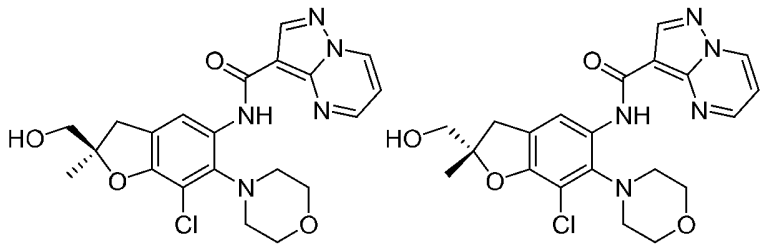
將(6,7-二氯-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(220 mg，0.79 mmol)於嗎啉(2 mL)中之混合物在密封管中在110℃下攪拌18小時。將混合物濃縮且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之(7-氯-2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(200 mg，77%)。MS (ESI): m/z =329.1 $[M+1]^+$。

步驟F. (5-胺基-7-氯-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(7-氯-2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(100 mg，0.30 mmol)及10%鈀/碳(10 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈綠色油狀之(5-胺基-7-氯-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(60 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =299.1$[M+1]^+$。

步驟G. (R)-*N*-(7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(33 mg，0.20 mmol)、六氟磷酸(7-氮

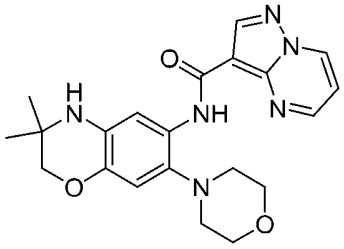
雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(104 mg，0.69 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(78 mg，0.60 mmol)及(5-胺基-7-氯-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(60 mg，0.20 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。添加水且將混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(10:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(40 mg，45%)。接著所需產物藉由對掌性製備型SFC(管柱：AD 20×250 mm，5um (Dacel)，管柱溫度：35℃，移動相：CO_2/乙醇{0.5%氨(7 m甲醇溶液)}= 70/30)來解析，得到呈黃色固體狀之(R)-*N*-(7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(7-氯-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(各15 mg，各17%)，絕對立體化學任意分配。

實例80，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.73 (s, 1H),9.39 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H),8.91 (dd,*J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H),3.89-3.83 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.38-3.34 (m,1H), 2.96 (d,*J* = 16.4 Hz, 1H),2.69 (d,*J* = 11.6 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 444.1 $[M+1]^+$。

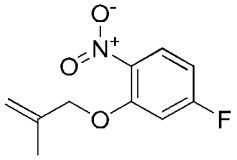
實例81，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.73 (s, 1H),9.39 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H),8.91(dd,*J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.02-

3.93 (m, 2H),3.89-3.82 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.55-3.41 (m,2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.96 (d,*J* = 16.4 Hz, 1H), 2.69 (d,*J* = 12.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 444.1 $[M+1]^+$。

實例82. *N*-(3,3-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

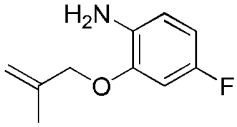


步驟A. 4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基苯



將5-氟-2-硝基苯酚(2.0 g，12.73 mmol)、3-溴-2-甲基丙烯(1.54 mL，15.3 mmol)及碳酸鉀(3.5g, 25.46 mmol)於乙腈(50 mL)中之混合物在50℃下攪拌18小時。過濾反應物且濃縮濾液且藉由矽膠層析法，使用石油醚來純化，得到呈淡色油狀之4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-苯(780 mg，29%)。MS (ESI): *m/z* =230.2 $[M+H_2O]^+$。

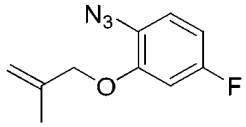
步驟B. 4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)苯胺



將4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-苯(780 mg，3.69 mmol)、鐵粉(1.0 g，18.47 mmol)及氯化銨(978 mg，18.47 mmol)於乙醇(30 mL)及水(4 mL)中之混合物在70℃下攪拌2小時。過濾反應物且濾液經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚

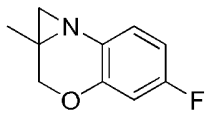
(1:30)來純化，得到呈淡色油狀之4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)苯胺(560 mg，84%)。MS (ESI): *m/z* =182.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 1-疊氮基-4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)苯



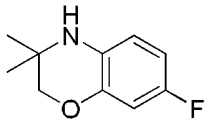
在0℃下向4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)苯胺(100 mg，0.55 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物添加亞硝酸第三丁酯(85 mg，0.83 mmol)，接著疊氮基三甲基矽烷(95 mg，0.83 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1小時。添加水且將水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之1-疊氮基-4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)苯(99 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =208.0 $[M+1]^+$。

步驟D. 5-氟-1a-甲基-1a,2-二氫-1H-氮雜環丙烯并[1,2-d]苯并[b][1,4]噁嗪



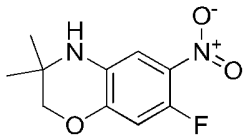
將1-疊氮基-4-氟-2-(2-甲基烯丙基氧基)苯(99 mg，0.48 mmol)於甲苯(5 mL)中之混合物在110℃下攪拌18小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:15)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之5-氟-1a-甲基-1,2-二氫氮雜環丙烯并[2,1-c][1,4]苯并噁嗪(38 mg，44%)。^{1}HNMR (400 MHz,$CDCl_3$): 7.00-7.03 (m, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.37 (s, 3H)。

步驟E. 7-氟-3,3-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



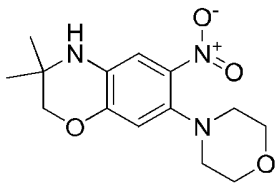
將10%鈀/碳(60 mg)及5-氟-1a-甲基-1,2-二氫氮雜環丙烯并[2,1-c][1,4]苯并噁嗪(300 mg，1.67 mmol)於乙醇(20 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈棕色固體狀之7-氟-3,3-二甲基-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪(200 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =182.1 $[M+1]^+$。

步驟F. 7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



在0℃下向7-氟-3,3-二甲基-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪(160 mg，0.88 mmol)於硫酸(4 mL)中之混合物緩慢添加硝酸胍(108 mg，0.88 mmol)。將混合物在0℃下攪拌3小時。將混合物傾倒至冰水中且用碳酸鈉中和。將水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈棕色固體狀之7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪(70 mg，35%)。MS (ESI): m/z =227.1 $[M+1]^+$。

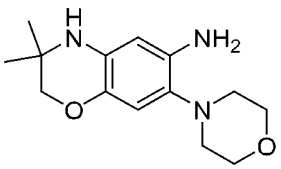
步驟G. 3,3-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪



將7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪(70 mg，0.31 mmol)、嗎啉(40 mg，0.46 mmol)及碳酸銫(202 mg，0.62 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在85℃下攪拌18小時。過濾反應物且濾液藉由

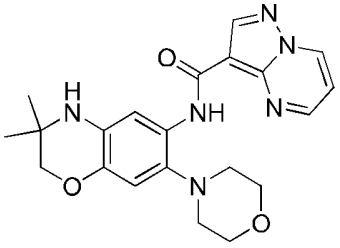
矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之3,3-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪(69 mg，56%)。MS (ESI): m/z =294.1 $[M+1]^+$。

步驟H. 3,3-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺



將10%鈀/碳(15 mg)及3-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-2,4-二氫-1,4-苯并噁嗪(69 mg，0.24 mmol)於乙酸乙酯(15 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在40℃下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈深色固體狀之3,3-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(50 mg，76%)。MS (ESI): *m/z* =264.1 $[M+1]^+$。

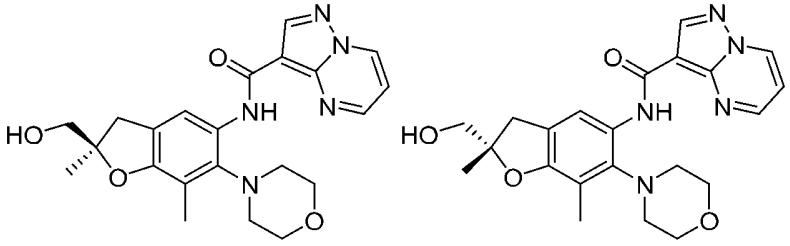
步驟I. *N*-(3,3-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



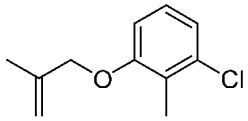
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(37 mg，0.23 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(148 mg，0.28 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(69 mg，0.57 mmol)及3,3-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(50 mg，0.19 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。添加水。將水相用乙酸乙酯(10 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(9:1)作為溶離溶劑來純化，

得到呈黃色固體狀之*N*-(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(10 mg，13%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.48 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.05(dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.36 (brs, 1H), 3.93-3.95 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 2.88-2.89 (m, 4H), 1.24 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =409.2 $[M+1]^+$。

實例83及84.(*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

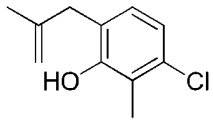


步驟A. 1-氯-2-甲基-3-(2-甲基烯丙基氧基)苯



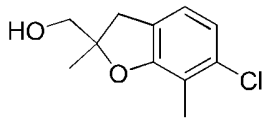
將3-氯-2-甲基苯酚(2.0 g，14.03 mmol)、3-溴-2-甲基丙烯(1.7 mL，16.86 mmol)及碳酸鉀(3.87 g，28.05 mmol)於乙腈(50 mL)中之混合物在25℃下攪拌18小時。過濾反應物且在減壓下濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠層析法，使用石油醚來純化，得到呈無色油狀之1-氯-2-甲基-3-(2-甲基烯丙基氧基)苯(2.3 g，83%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.03-7.07 (m, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.84 (s, 3H) 。

步驟B. 3-氯-2-甲基-6-(2-甲基烯丙基)苯酚



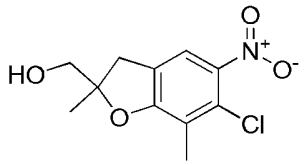
將1-氯-2-甲基-3-(2-甲基烯丙基氧基)苯(300 mg，1.53 mmol)於DMF (4.5 mL)中之混合物在微波條件下在220℃下攪拌2小時。添加水且將混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾反應物且濃縮濾液，得到呈無色油狀之3-氯-2-甲基-6-(2-甲基烯丙基)苯酚(322 mg，86%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.57 (s, 3H)。

步驟C. (6-氯-2,7-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



在0℃下向3-氯-2-甲基-6-(2-甲基烯丙基)苯酚(300 mg，1.53 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物添加3-氯過氧苯甲酸(306 mg，1.83 mmol)。將混合物在25℃下攪拌18小時。過濾反應物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(6-氯-2,7-二甲基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(500 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =213.1 $[M+1]^+$。

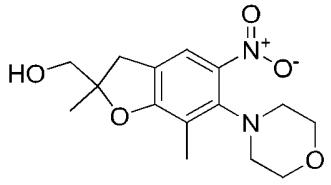
步驟D. (6-氯-2,7-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



在25℃下向(6-氯-2,7-二甲基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(500 mg，2.35 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物逐滴添加發煙硝酸(0.3 mL)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將混合物傾倒至冰水中且用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析

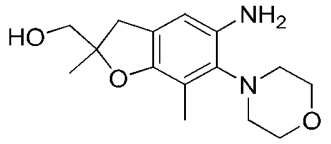
法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈淡灰色固體狀之(6-氯-2,7-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(182 mg，50%)。MS (ESI): m/z =258.1 [M+1]+。

步驟E. (2,7-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將(6-氯-2,7-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(182 mg，0.71 mmol)於嗎啉(4 mL)中之混合物在110℃下攪拌18小時。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之(2,7-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(200 mg，79%)。MS (ESI): m/z =309.1 $[M+1]^+$。

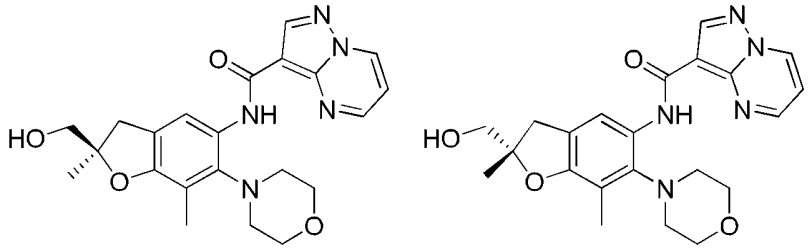
步驟F. (5-胺基-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將10%鈀/碳(60 mg)及(2,7-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(200 mg，0.65 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈綠色油狀之(5-胺基-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(183 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =279.1$[M+1]^+$。

步驟G. (R)-*N*-(2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及**(S)-*N*-(2-(羥基甲基)-2,7-二**

甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



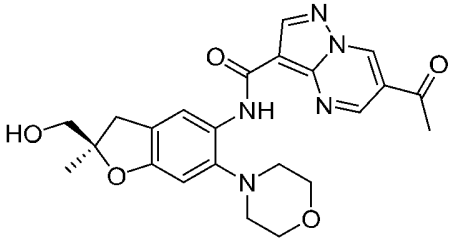
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(90 mg，0.55 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(360 mg，0.69 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(167 mg，1.38 mmol)及(5-胺基-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(183 mg，0.46 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。添加水且將混合物用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(9:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(80 mg，41%)。產物藉由對掌性製備型SFC(管柱：AD 20×250 mm，5um (Dacel)，移動相：CO_2/甲醇{0.5%氨(7 m甲醇溶液)}= 70/30)來解析，得到呈黃色固體狀之(R)-*N*-(2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(30 mg，37%) (35 mg，44%)，絕對立體化學任意分配。

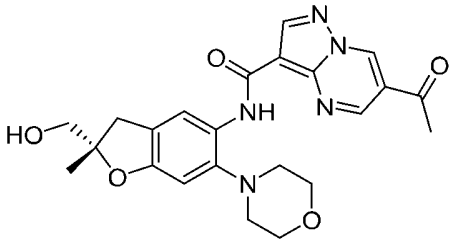
實例83，峰1：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.62 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.8, 4.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.26 (d, J = 15.6

Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (br, 1H), 1.45 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =424.1[M+1]$^+$。

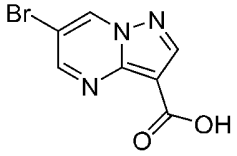
實例84，峰2：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.62 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.8, 4.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 2H), 3.26 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (br, 1H), 1.45 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =424.1[M+1]$^+$。

實例85及86. (R)-6-乙醯基-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-6-乙醯基-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



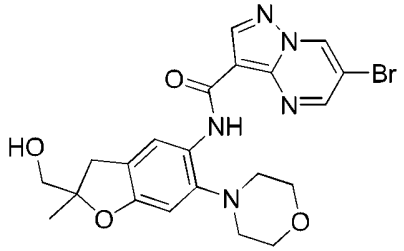


步驟A. 6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



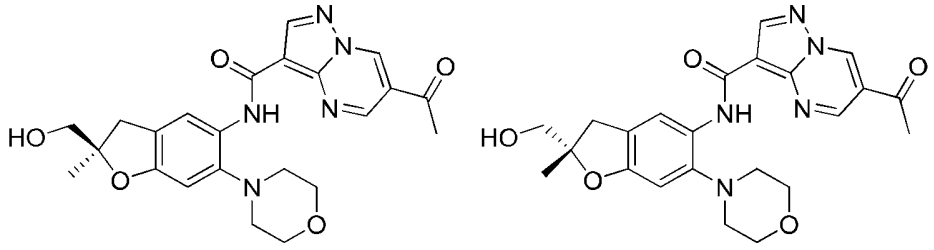
將2-溴丙二醛(754.8 mg，5 mmol)及5-胺基-1H-吡唑-4-甲酸(635.5 mg，5 mmol)之混合物於乙酸(6 mL)及乙醇(2 mL)中在90℃下攪拌4小時。冷卻至室溫及濃縮後，過濾殘餘物且將固體用水及乙酸乙酯洗滌，得到呈淺棕色固體狀之6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(680 mg，52.1%)。MS (ESI): *m/z* =244.0[M+1]$^+$。

步驟B. 6-溴-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(88 mg，0.36 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(237 mg，0.45 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(110 mg，0.91 mmol)及(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(實例6，步驟B) (80 mg，0.30 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。添加水且將混合物用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(9:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之6-溴-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(66 mg，45%)。MS (ESI): *m/z* =488.1[M+1]$^+$。

步驟C. (R)-6-乙醯基-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-6-乙醯基-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(98 mg，0.27 mmol)、6-溴-*N*-[2-

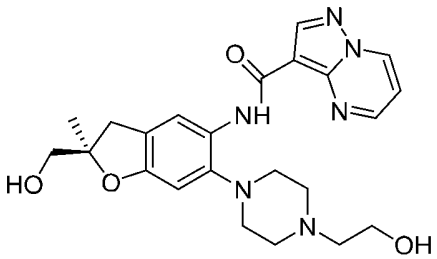
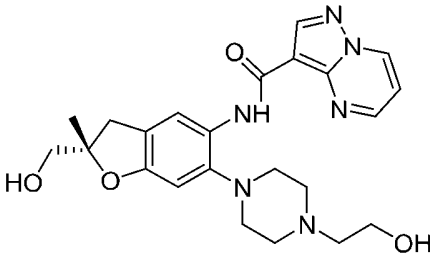
(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(66 mg，0.14 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(16 mg，0.01 mmol)於甲苯(15 mL)中之混合物在100℃下在氮氣氛圍下攪拌18小時。冷卻至室溫後，向混合物添加鹽酸鹽溶液(6 mL，4 m於二噁烷中)。將混合物在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (Gilson 281，Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈，25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之6-乙醯基-*N*-[(2R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(40 mg，65%)。產物藉由對掌性製備型SFC(管柱：OJ 30×250 mm，5um (Dacel)，移動相：CO_2/甲醇{0.2%氨(7 m甲醇溶液)}= 75/25)來解析，得到呈黃色固體狀之(R)-6-乙醯基-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-6-乙醯基-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(5.3 mg，0.08%) (2.8 mg，0.04%)。

實例85，峰1：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.90-2.92 (m, 4H), 1.98-2.02 (m, 1H), 1.88-1.92(m, 1H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =452.1$[M+1]^+$。

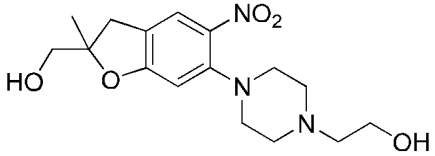
實例86，峰2：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H),

2.94 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.90-2.92 (m, 4H), 1.98-2.02 (m, 1H), 1.88-1.92(m, 1H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =452.1[M+1]$^+$。

實例87及88.*N*-[(2R)-6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

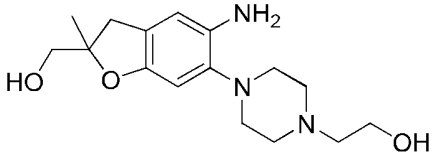



步驟A. 2-[4-[2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙醇



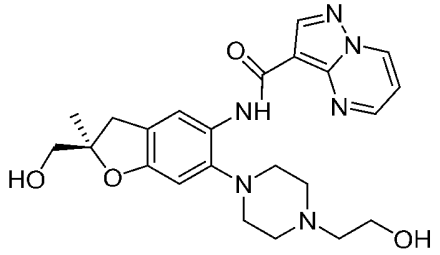
將(6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2) (150 mg，0.62 mmol)及1-哌嗪乙醇(320 mg，2.46 mmol)於DMSO (2 mL)中之混合物在90℃下攪拌3小時。混合物藉由矽膠層析法，使用甲醇:DCM (1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之2-[4-[2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙醇(110 mg，49%)。MS (ESI): *m/z* = 338.2 [M+1]$^+$。

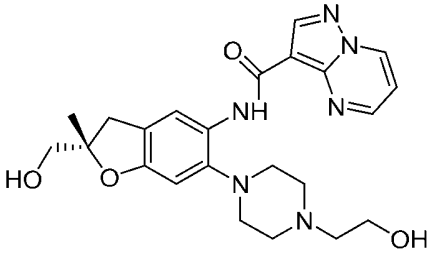
步驟B. 2-[4-[5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙醇



將2-[4-[2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙醇(110.0 mg，0.33 mmol)及10%鈀/碳(11 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。濾出固體且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀之2-[4-[5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙醇(102 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 308.2 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-[(2R)-6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及***N*-[(2S)-6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**





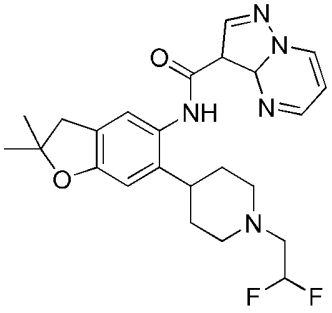
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(110 mg，0.67 mmol)，六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(320 mg，0.84 mmol)及二異丙基乙胺(0.22 mL，1.34 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液在室溫下攪拌10分鐘。向此混合物添加含2-[4-[5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙醇(102 mg，0.33 mmol)之DMF (2 mL)且將混合物再攪拌16小時。粗反應物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈25-70%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化且接著產物藉由對掌性分離(SFC (OD-H 20×250 mm，5um，CO_2/甲醇(0.2%氨(7 m甲醇溶液))= 75/25，35℃)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2R)-6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-

甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(各10.1 mg，各7%)，絕對立體化學任意分配。

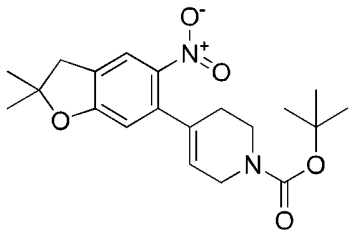
實例87，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.73- 3.62 (m, 4H), 3.25 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.99- 2.89 (m, 5H), 2.71-2.83 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 2H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 453.3 $[M+1]^+$。

實例88，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.71-3.64 (m, 4H), 3.25 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 5H), 2.71-2.83 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 2H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 453.3 $[M+1]^+$。

實例89. *N*-[6-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

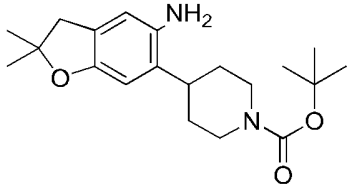


步驟A. 4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯



將4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯、6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(中間物4) (1.0 g，3.68 mmol)、[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (135 mg，0.18 mmol)及碳酸銫(2.4 g，7.37 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(1 mL)中之混合物在密封管中在微波條件下在90℃下攪拌2小時。將混合物傾倒至水(30 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機相用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由製備型TLC，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.28 g，93%)。MS (ESI): *m/z* = 397.1 $[M+Na]^+$。

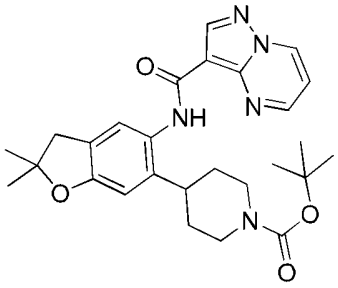
步驟B. 4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(50 mg，0.13 mmol)及10%鈀/碳(8 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌1小時。濾出固體且在減壓下濃縮濾液，得到呈棕色油狀之4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(960 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。

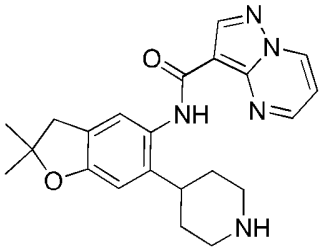
步驟C. 4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯

并呋喃-6-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯



將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(860 mg，5.27 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(2.0 g，5.26 mmol)及二異丙基乙胺(2 mL，8.13 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液在室溫下攪拌10分鐘。向此混合物添加含[5-第三丁基4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌啶-1-甲酸酯(910 mg，2.63 mmol)之DMF (4 mL)且再攪拌16小時。將混合物傾倒至水(50 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機物用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，84%)。MS (ESI): *m/z* = 492.2[M+1]$^+$。

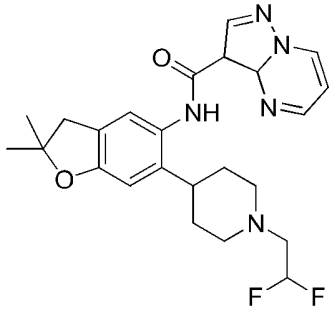
步驟D. *N*-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



向4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.2 g，2.20 mmol)於DCM (5 mL)中之溶

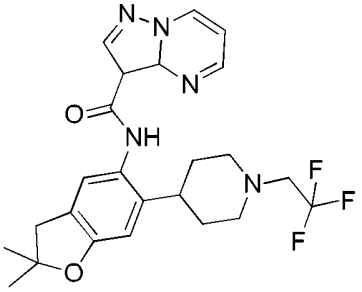
液中添加三氟乙酸(2.9 mL，39.5 mmol)且將混合物在25℃下攪拌2小時。混合物藉由三乙胺中和。濃縮後，得到呈黃色固體狀之*N*-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(950 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 392.2[M+1]$^+$。

步驟E. *N*-[6-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



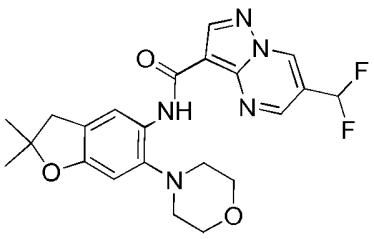
將*N*-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(160 mg，0.41 mmol)、三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(262 mg，1.22 mmol)及碳酸銫(400 mg，1.23 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在25℃下攪拌15小時。混合物藉由製備型HPLC(Xbridge 19×250 mm c18，10um；A：乙腈30-60%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(25 mg，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.39 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz 1H), 8.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.15 (tt, *J* = 3.6, 56.0 Hz, 1H), 3.12-2.90 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 2.36-2.20 (m, 2H), 1.71 (m, 5H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 457.3 [M+1]。

實例90. *N*-[2,2-二甲基-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



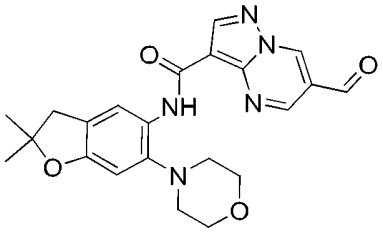
將*N*-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(184 mg，0.47 mmol)、三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(300 mg，2.75 mmol)及碳酸鉀(260 mg，4.0 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物在25℃下攪拌15小時。混合物藉由製備型HPLC(Xbridge 21.2×250 mm c18，10um，A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[2,2-二甲基-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-4-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(42 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 4.0, 7.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.19 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 475.3 [M+1]。

實例91. 6-(二氟甲基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



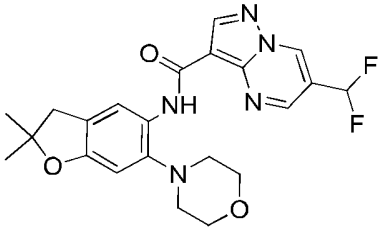
步驟A. *N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-甲醯基-吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將6-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(實例75，步驟A) (191 mg，1.0 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(750 mg，1.97 mmol)及二異丙基乙胺(0.5 mL，3.0 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液在室溫下攪拌10分鐘。向此混合物添加含2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(245 mg，0.98 mmol)之DMF (1 mL)且將反應再攪拌16小時。將混合物傾倒至水(20 mL)中且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機相用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-甲醯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(283 mg，61%)。MS (ESI): *m/z* = 422.2[M+1]$^+$。

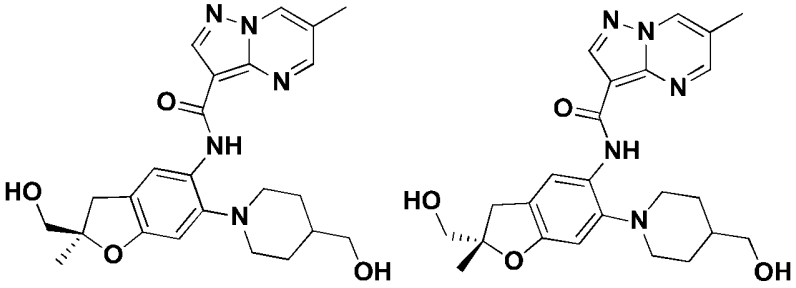
步驟B. 6-(二氟甲基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



在0℃下向*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)-6-甲醯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(120 mg，0.28 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(0.17 mL，1.28 mmol)。將混合物在

25℃下攪拌8小時。混合物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um ，(10 mM碳酸氫銨)水中乙腈30-70%)來純化，得到呈棕色固體狀之6-(二氟甲基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(10.1 mg，7.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 54.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.87-2.73 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 444.2 [M+1]。

實例92及93. (*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



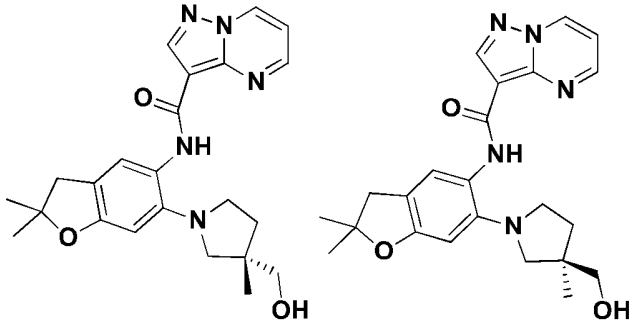
實例16使用對掌性SFC進行對掌性解析，得到(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例92，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.21 (dd, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* =

5.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 4H), 3.18 (dd, *J* = 15.7, 1.2 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (td, *J* = 11.3, 3.1 Hz, 2H), 2.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.73 - 1.57 (m, 4H), 1.50 (dq, *J* = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 452.2 [M+1]。

實例93，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.21 (dq, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.02 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.32 (m, 4H), 3.32 - 3.14 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.81 (dd, *J* = 15.5, 1.2 Hz, 1H), 2.62 (td, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 2H), 2.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.66 (qd, *J* = 11.8, 10.6, 4.2 Hz, 4H), 1.50 (dq, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 452.2 [M+1]。

實例94及95. (*S*)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



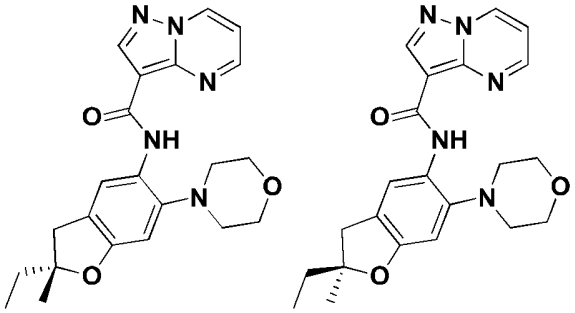
實例18之對映異構體使用對掌性SFC解析，得到(*S*)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(6-(3-(羥基甲基)-3-甲基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕

對立體化學任意分配。

實例94，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.84 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 5H), 2.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 12.1, 8.0, 6.3 Hz, 1H), 1.54 (ddd, *J* = 12.1, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 7H), 1.14 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 422.2 [M+1]。

實例95，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 3.14 - 2.94 (m, 5H), 2.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 12.2, 7.9, 6.2 Hz, 1H), 1.53 (ddd, *J* = 12.2, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.13 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 422.2 [M+1]。

實例96及97. (S)-N-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-N-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



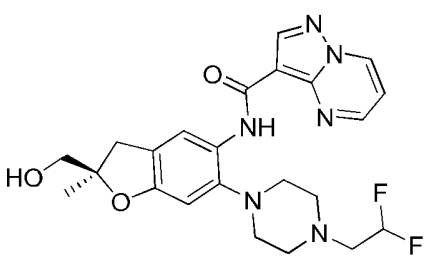
實例21之對映異構體使用對掌性SFC解析，得到(*S*)-N-(2-乙基-2-

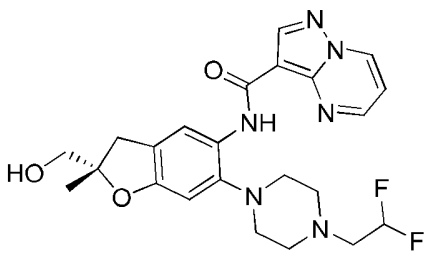
甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-N-(2-乙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例96， 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 4H), 1.71 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 408.2 [M+1]。

實例97， 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 3.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 4H), 1.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 408.2 [M+1]。

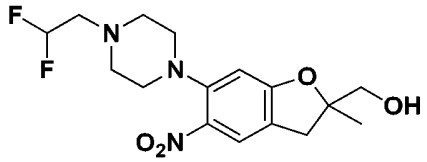
實例98及99. *N*-[(2R)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





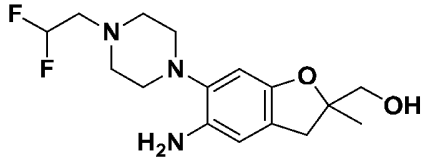
步驟A. [6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋

喃-2-基]甲醇



將(6-氯-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物2) (440 mg，1.81 mmol)、1-(2,2-二氟乙基)哌嗪鹽酸鹽(3000 mg，16.1 mmol)及碳酸鉀(1480 mg，10.72 mmol)於乙腈(15 mL)中之混合物在85℃下攪拌4天。過濾且在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(486 mg，75%)。MS (ESI): *m/z* =358.2 $[M+1]^+$。

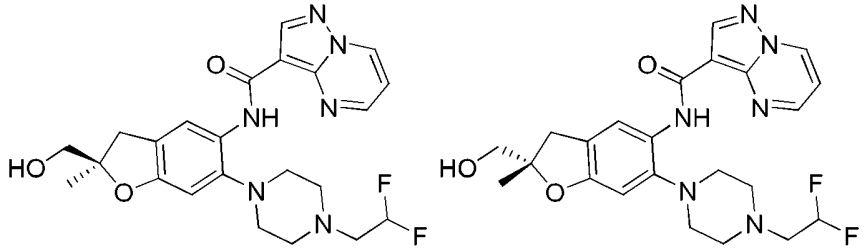
步驟B. [5-胺基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇



將[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(512 mg，1.43 mmol)及鈀/碳(150 mg)於甲醇(20 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈棕色油狀之[5-胺基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(430 mg，92%)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =328.1 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-[(2R)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

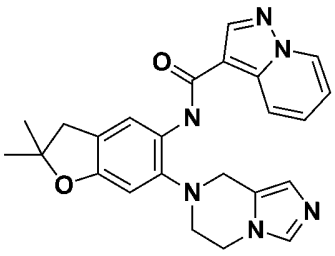
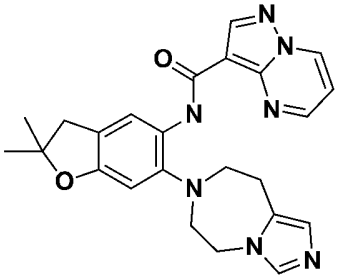
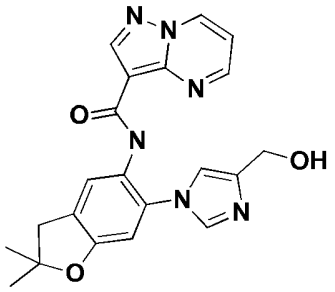


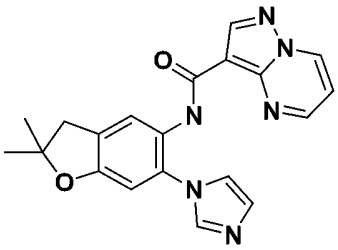
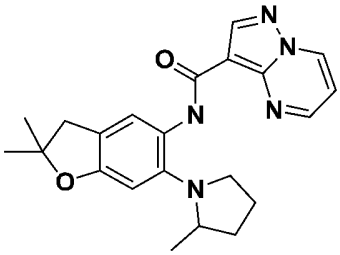
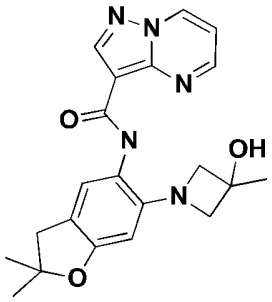
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(344 mg，2.11 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.66 mL，3.99 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(1016 mg，2.67 mmol)及[5-胺基-6-(二氟甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(430 mg，1.31 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物在25℃下攪拌16小時。混合物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10 um；A：乙腈25-75%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化且接著產物藉由對掌性HPLC [Gilson-281，IA 20×250 mm，5 um (Dacel)，己烷(0.1% n,n-二乙基胺)/乙醇(0.1% n,n-二乙基胺)=70/30]來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2R)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(121 mg，20%)(118 mg，19%)，絕對立體化學任意分配。

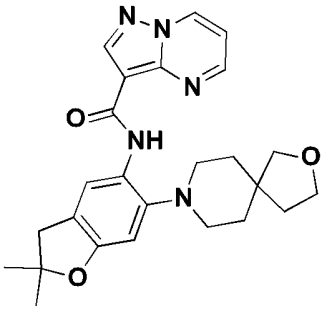
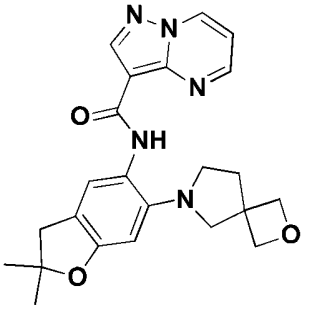
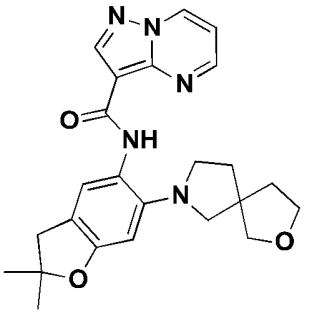
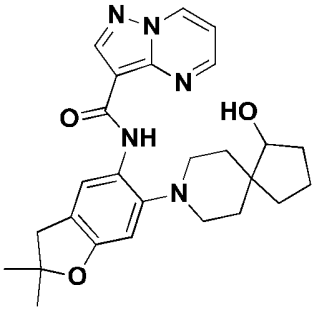
實例98，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.37 (dd, *J*=1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J*=1.6,4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=4.4,7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (tt, *J*=4.0, 55.6 Hz, 1H), 5.04 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.19 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.93-2.71 (m, 11H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 473.2 $[M+1]^+$。

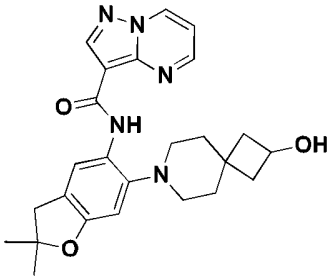
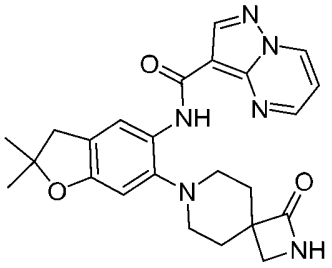
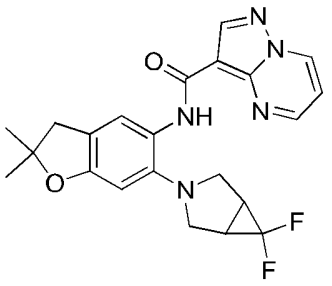
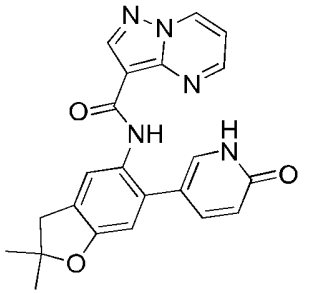
實例99，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.37 (dd, *J*=1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J*=1.6,4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=4.4,7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (tt, *J*=4.0, 55.6 Hz, 1H), 5.04 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.19 (d, *J*=16 Hz, 1H), 2.93-2.71 (m, 11H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 473.2 $[M+1]^+$。

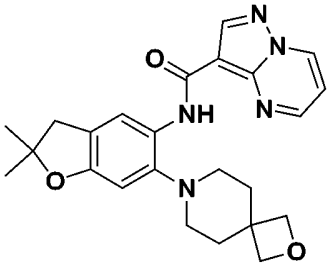
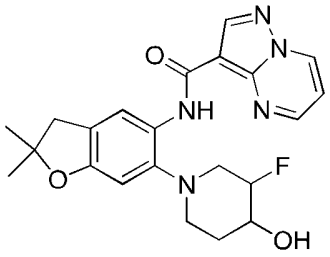
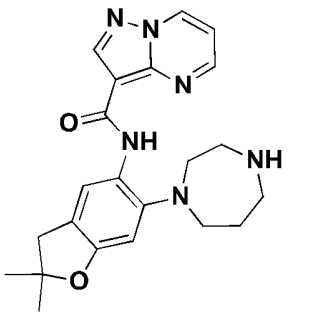
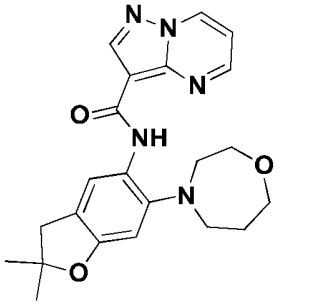
表4. 以類似於實例4之方式，製得以下實例：

實例	名稱	結構	NMR，MS
100	*N*-[6-(6,8-二氫-5H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.75 (s, 1H), 9.27 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 1.43 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 430.2 $[M+1]^+$。
101	*N*-[2,2-二甲基-6-(5,6,8,9-四氫咪唑并[1,5-d][1,4]二氮呼-7-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.70 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 4H), 2.94 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 444.2 $[M+1]^+$。
102	*N*-[6-[4-(羥基甲基)咪唑-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1H), 9.30 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 2H), 8.29 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 5.5, 0.9 Hz, 2H),

			3.12 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 405.1 $[M+1]^+$。
103	N-(6-咪唑-1-基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.64 (s, 1H), 9.30 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.13 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 375.1 $[M+1]^+$。
104	N-[2,2-二甲基-6-(2-甲基吡咯啶-1-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.44 - 3.29 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.65 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (td, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 1H), 1.41 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H。MS (ESI): *m/z* = 392.2 $[M+1]^+$。
105	N-[6-(3-羥基-3-甲基-氮雜環丁烷-1-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.26 (m, 4H), 2.93 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 19.0 Hz, 10H)。MS (ESI): *m/z* = 394.2 $[M+1]^+$。

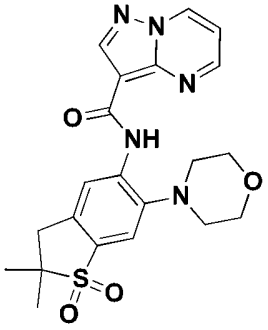
106	N-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.86-2.84 (m, 4H), 1.89-1.84 (m, 6H), 1.49 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =448.3 $[M+1]^+$。
107	N-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛烷-6-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.68 (s, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =420.2$[M+1]^+$。
108	N-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (s, 1H), 9.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.82-3.64 (m, 3H), 3.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 434. $[M+1]^+$。
109	N-(6-(1-羥基-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 9.03 (dd, J = 2.8, 4.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.99-2.68 (m, 4H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.89- 1.83 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 7H), 1.30- 1.27 (m, 1H)。MS (ESI): m/z =462.3 $[M+1]^+$。

110	N-(6-(2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.46 (s, 1H), 9.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J =2.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.74-2.58 (m, 4H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.41(s, 6H)。MS (ESI): m/z = 448.3 $[M+1]^+$。
111	N-[2,2-二甲基-6-(3-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.56-2.46 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.48(s, 6H)。MS (ESI): m/z =447.3 $[M+1]^+$。
112	*N*-(6-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6):δ 9.70 (s, 1H),9.36 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz,1H), 8.82 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz,1H), 8.67 (s, 1H), 7.85 (s, 1H),7.32 (dd, J = 4, 6.8 Hz, 1H),6.57 (s, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.41(s,6H)。MS (ESI): m/z = 426.2 $[M+1]^+$。
113	*N*-[2,2-二甲基-6-(6-側氧基-1H-吡啶-3-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.65 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 4.0, 7.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 402.2 [M+1]

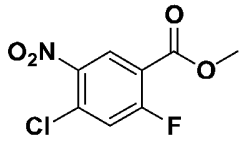
114	*N*-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.44 (s, 1H), 9.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.51-4.29 (m, 4H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.81-2.57 (m, 4H), 2.14-1.89 (m, 4H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 434.2 [M+1]+。
115	*N*-(6-(3-氟-4-羥基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.39 (s, 1H), 9.36 (dd, J=1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.89 (dd,J=1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 (dd, J=4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.08-5.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.99-1.78 (m, 1H), 1.41 (s, 1H)。MS (ESI): m/z = 426.2 $[M+1]^+$。
116	*N*-(6-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.37 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.4, 6.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.20-3.22 (m, 4H), 3.14-3.15 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 4H), 1.98-1.99 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 407.3$[M+1]^+$。
117	*N*-(2,2-二甲基-6-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.52 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H),8.75 (dd, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.91-3.93 (m, 2H), 3.11-3.14 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.06-2.12 (m,2H), 1.45 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 408.2 $[M+1]^+$。

實例118. *N*-[2,2-二甲基-6-(嗎啉-4-基)-1,1-二側氧基-2,3- 二氫-

苯并噻吩-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

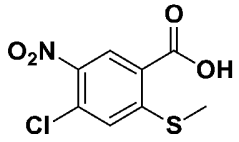


步驟A. 4-氯-2-氟-5-硝基-苯甲酸甲酯



向4-氯-2-氟-5-硝基-苯甲酸(5.06 g，23.05 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物逐滴添加二氯化硫(10mL)。將混合物在90℃下攪拌16小時。將混合物濃縮，得到呈白色固體狀之4-氯-2-氟-5-硝基-苯甲酸甲酯(5.2 g，92%)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =234.1$[M+1]^+$。

步驟B. 4-氯-2-甲基硫基-5-硝基-苯甲酸酯

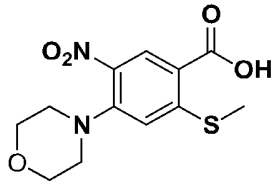


向4-氯-2-氟-5-硝基-苯甲酸甲酯(800.0 mg，3.43 mmol)於中之混合物四氫呋喃(20 mL)添加甲烷硫醇鈉(水中20% wt，1.2 g，3.43 mmol)。將混合物在25℃下攪拌4小時。添加水及乙酸乙酯(30 mL)。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之4-氯-2-甲基硫基-5-硝基-苯甲酸甲酯(800 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =262.0$[M+1]^+$。

步驟C. 2-甲基硫基-4-嗎啉基-5-硝基-苯甲酸甲酯

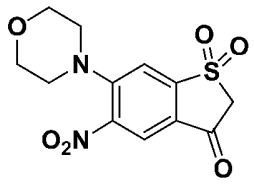
將4-氯-2-甲基硫基-5-硝基-苯甲酸甲酯(600.0 mg，2.29 mmol)於嗎啉(3995.15 mg，45.86 mmol)中之混合物在60℃下攪拌隔夜。將混合物濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之2-甲基硫基-4-嗎啉基-5-硝基-苯甲酸甲酯(506 mg，70%)。MS (ESI): m/z =313.0$[M+1]^+$。

步驟D. 2-甲基磺醯基-4-嗎啉基-5-硝基-苯甲酸甲酯



向2-甲基硫基-4-嗎啉基-5-硝基-苯甲酸甲酯(506.0 mg，1.62 mmol)於甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之混合物添加過硫酸氫鉀(1082.16 mg，6.48 mmol)。將混合物在50℃下攪拌5小時。添加乙酸乙酯(30 mL)及水且分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-甲基磺醯基-4-嗎啉基-5-硝基-苯甲酸甲酯(478 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =345.0$[M+1]^+$。

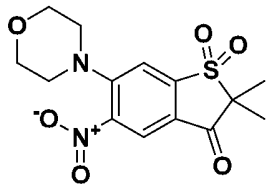
步驟E. 6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮



在0℃下將2-甲基磺醯基-4-嗎啉基-5-硝基-苯甲酸甲酯(574.0 mg，1.67 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物用氫化鈉(礦物油中60% wt，100 mg，2.5 mmol)處理。將混合物在25℃下攪拌4小時。緩慢添加水且pH值使用1N HCl調至3。將水層用乙酸乙酯(70 mL)萃取。濃縮有機層，得到呈黃色固體狀之6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮(560 mg)，其未經進一步純化直接用於下一

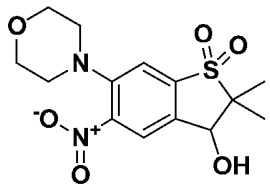
步。MS (ESI): m/z =313.0[M+1]$^+$。

步驟F. 2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮



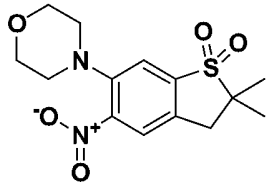
將6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮(560.0 mg，1.79 mmol)、碘甲烷(1272.6 mg，8.97 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1362.79 mg，8.97 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物在密封管中在40℃下攪拌16小時。添加水且將水層用乙酸乙酯(70 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮(250 mg，33%)。MS (ESI): m/z =341.1 [M+1]$^+$。

步驟G. 2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-3H-苯并噻吩-3-醇



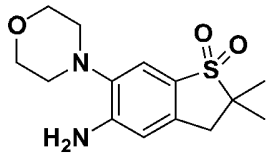
將2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-苯并噻吩-3-酮(200.0 mg，0.47 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物用硼氫化鈉(53.59 mg，1.41 mmol)處理。將混合物在25℃下攪拌3小時。混合物用水淬滅且添加乙酸乙酯(30 mL)。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈棕色固體狀之2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-3H-苯并噻吩-3-醇(150 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =343.1 [M+1]$^+$。

步驟H. 2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并噻吩1,1-二氧化物



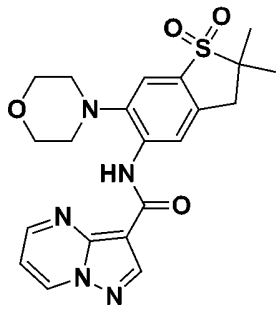
將2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-3H-苯并噻吩-3-醇(150.0 mg，0.44 mmol)、三乙基矽烷(2.mL，12.52 mmol)於三氟乙酸(8 mL，107.7 mmol)中之混合物在50℃下攪拌16小時。將混合物濃縮且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5至1:3)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并噻吩1,1-二氧化物(88 mg，62%)。MS (ESI): m/z =327.0 $[M+1]^+$。

步驟I. 2,2-二甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-苯并噻吩-5-胺



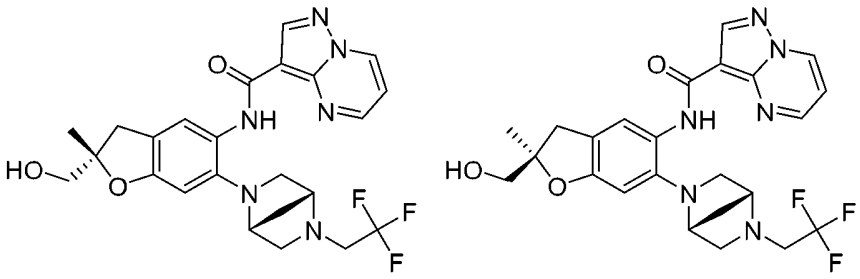
將2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并噻吩1,1-二氧化物(78.0mg, 0.24 mmol)及10 wt%鈀/碳(20.0 mg，0.24 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。反應物經矽藻土過濾且在減壓下濃縮，得到呈粉色固體狀之2,2-二甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-苯并噻吩-5-胺(60 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =297.2 $[M+1]^+$。

步驟J. *N*-[2,2-二甲基-6-(嗎啉-4-基)-1,1-二側氧基-2,3-二氫-苯并噻吩-5-基]吡唑并[1,5- a]嘧啶-3-甲醯胺



將2,2-二甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-苯并噻吩-5-胺(50.0 mg，0.17 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(實例3，步驟B)(153.16mg，0.84 mmol)及碳酸鉀(879.55 mg，1.69 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物在110℃下攪拌14小時。添加乙酸乙酯(10 mL)及水。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (Gilson 281，Xbridge 21.2×250mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 M碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-苯并噻吩-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(30 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.42 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 9.00 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 3.88-3.90 (m, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.92-2.95 (m, 4H), 1.38 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =442.1 $[M+1]^+$。

實例119及120. *N*-((S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1R,4R)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1R,4R)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

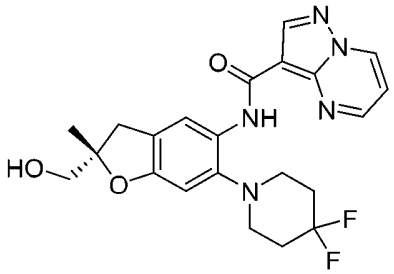


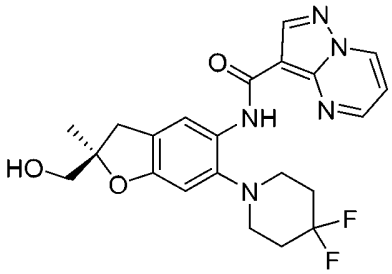
使用類似於實例78及79之方法，分離出呈黃色固體狀之*N*-((S)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1R,4R)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((R)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1R,4R)-5-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(3.8 mg，3%) (4.9 mg，4%)，絕對立體化學任意分配。

實例119，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ9.74 (s, 1H),9.37 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H),8.85(dd,J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H),5.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H),3.51 (s, 1H),3.45-3.41 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 3H), 3.16 (d,J = 16.0 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H),2.78 (d,J = 15.6 Hz, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H),1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 503.3 $[M+1]^+$。

實例120，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ9.72 (s, 1H),9.37 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H),8.85(dd,J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.47(s, 1H),5.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H),3.50 (s, 1H),3.45-3.41 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 3H), 3.16 (d,J = 16.0 Hz, 1H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.78 (d,J = 15.6 Hz, 1H), 1.89 -1.76 (m, 2H),1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 503.3 $[M+1]^+$。

實例121及122. (S)-N-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-N-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





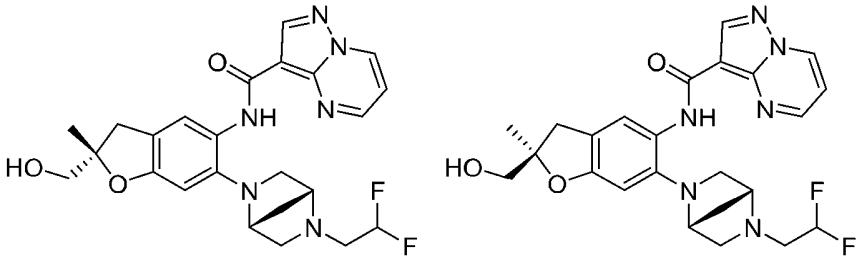
使用類似於實例78及79之方法，分離出呈白色固體狀之(S)-N-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-N-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例121， 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (h, J = 5.8 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 15.8, 1.2 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.83 (dd, J = 15.6, 1.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 5H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 444.2 $[M+1]^+$。

實例122， 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 3.44 (h, J = 5.5 Hz, 7H), 3.39 (d, J = 1.2 Hz, 0H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 1H),

2.32 - 2.17 (m, 4H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 444.2 $[M+1]^+$。

實例123及124. N-((S)-6-((1R,4R)-5-(2,2-二氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及N-((R)-6-((1R,4R)-5-(2,2-二氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



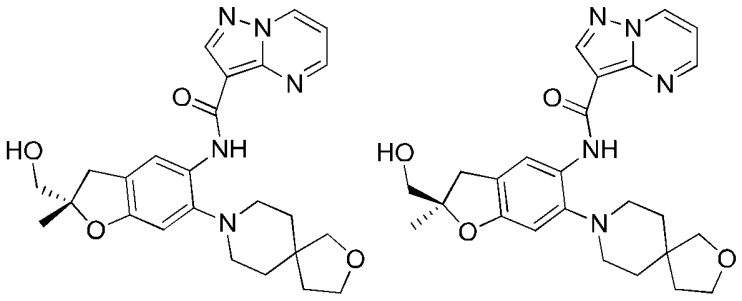
使用類似於實例78及79之方法，分離出呈白色固體狀之N-((S)-6-((1R,4R)-5-(2,2-二氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及N-((R)-6-((1R,4R)-5-(2,2-二氟乙基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例123， 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 9.72 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 2.0，4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (s,1H), 7.33(dd, *J* = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1 H), 5.99 (tt, *J* = 4.4, 56.0 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.49-3.32(m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H),3.16 (d,*J* = 15.6 Hz,1H), 3.10-3.00 (m,1H), 2.97-2.81 (m, 4H), 2.78(d, *J* =15.6 Hz, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.34(s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 485.2 $[M+1]^+$。

實例124，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ: 9.74 (s, 1H),

9.37 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.80 (s,1H), 7.33 (dd, *J* = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.47 (s,1H), 6.00 (tt, *J* = 4.0, 56.0 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.48 -3.38 (m, 3H), 3.15 (d,*J* = 15.6 Hz, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 4H), 2.78 (d, *J* =15.6 Hz, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 485.2 $[M+1]^+$。

實例125及126. (R)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



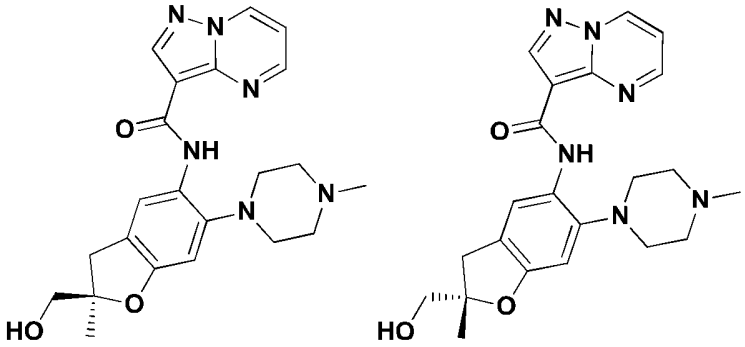
使用類似於實例78及79之方法，分離出呈白色固體狀之(R)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例125，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 4.2, 7.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.04 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 5H), 1.84 - 1.72 (m, 6H),

1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 464.2 $[M+1]^+$。

實例126，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 4.2, 7.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.04 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 5H), 1.84 - 1.72 (m, 6H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 464.3 $[M+1]^+$。

實例127及128. (R)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



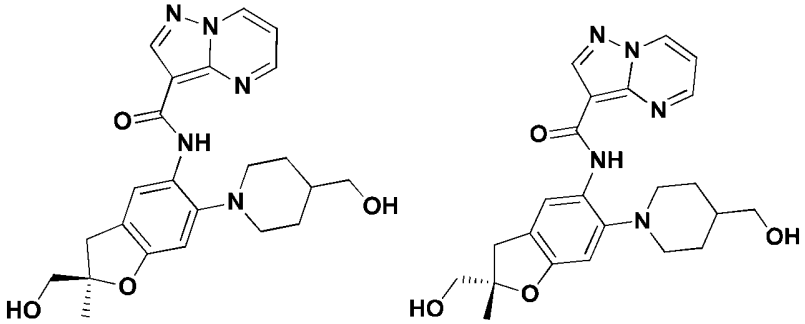
使用類似於實例78及79之方法，分離出呈白色固體狀之(R)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例127，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 8.80-8.75 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.07 (dd,*J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.25 (d,*J*=15.6 Hz,

1H), 3.06-2.88 (m, 5H), 2.8.-2.63 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 439.2 $[M+1]^+$。

實例128，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.80-8.75 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.07 (dd,*J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.25 (d,*J*=15.6 Hz, 1H), 3.06-2.88 (m, 5H), 2.8.-2.63 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 439.2 $[M+1]^+$。

實例129及130. (R)-N-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



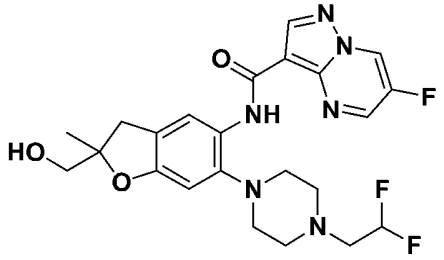
使用類似於實例78及79之方法，分離出呈白色固體狀之(R)-N-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例129，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 (s, 1H), 8.80(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.79-8.76 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 4H), 3.23 (d, *J* = 15.6 Hz,

1H), 3.10 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.91 (t, *J* = 6.4 Hz,1H), 1.83-1.65 (m, 5H)1.46 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 438.2[M+1]$^+$。

實例130，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.50 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.79-8.75 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.70-3.66 (m, 4H), 3.23 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.83-1.65 (m, 5H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 438.2 [M+1]$^+$。

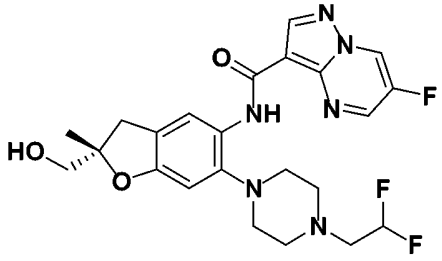
實例131. *N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-*3H*-苯并呋喃-5-基]-6-氟-吡唑并[1,5-a] 嘧啶-3-甲醯胺

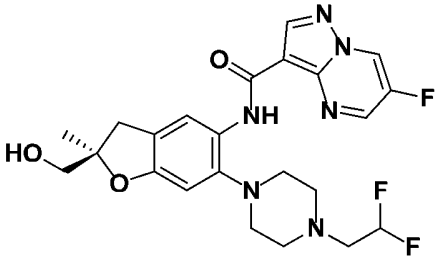


標題化合物以類似於實例54及55之方式製備，得到*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-*3H*-苯并呋喃-5-基]-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.83 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (tt, *J* = 56, 4.0 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 11H), 1.34 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 491.1 [M+H]$^+$。

實例132及133. (*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

及(*R*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





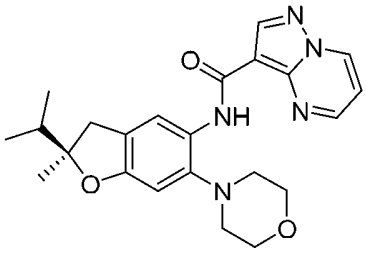
以類似於實例163及164之方式解析(S)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-氟吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

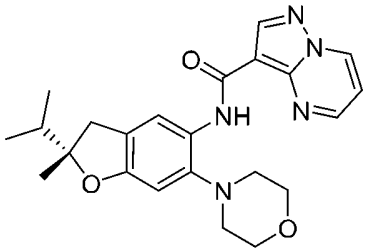
實例132. 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.24 (s, 1H), 9.83 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 9.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.35 - 6.05 (m, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.70 (m, 11H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 491.2 $[M+1]^+$。

實例133. 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.24 (s, 1H), 9.83 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 9.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.34 - 6.06 (m, 1H), 5.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.70 (m, 11H), 1.34 (s,

3H)。MS (ESI): m/z = 491.2 $[M+1]^+$。

實例134及135. (*R*)-*N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





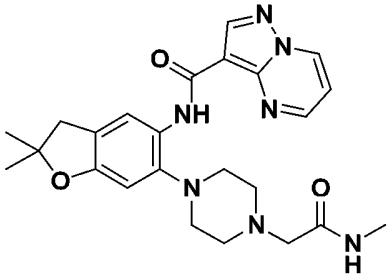
N-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例150) (116.3 mg，0.276 mmol)藉由對掌性製備型SFC來解析，得到呈淡黃色固體狀之(*R*)-*N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(35.3 mg，30%)及(*S*)-*N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(42.0 mg，36%)，絕對立體化學任意分配。

實例134， 峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.13 (dd, *J* = 15.9, 1.3 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 5H), 1.94 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.93 (dd, *J* = 20.3, 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): *m/z* =422.2 $[M+1]^+$。

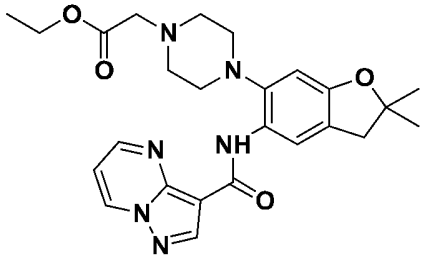
實例135， 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 4H), 3.13 (dd, *J* = 15.7, 1.4 Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 5H), 1.94

(h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.93 (dd, J = 20.3, 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): m/z =422.2 $[M+1]^+$。

實例136. *N*-(6-甲基-2-嗎啉基-7-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

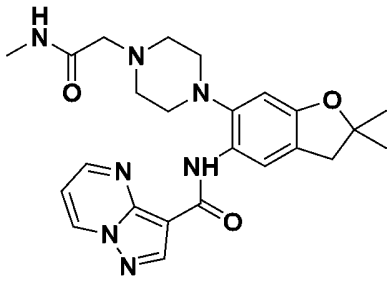


步驟A. 2-[4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3*H*-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯



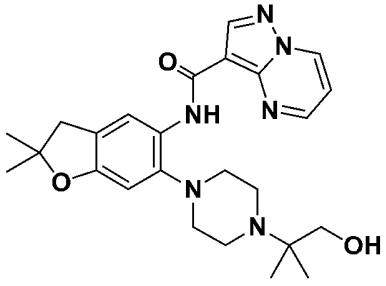
將含2-[4-(5-胺基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]乙酸乙酯(實例134步驟C；200 mg，0.60 mmol)之吡啶(10 ml)用吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(120 mg，0.66 mmol)處理且在25℃下攪拌4小時。反應物濃縮且藉由矽膠層析法(溶離梯度0-10%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到呈棕色固體狀之2-[4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3*H*-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(280 mg，98%產率)。LCMS (ESI): m/z = 479.0 $[M+H]^+$

步驟B. *N*-[2,2-二甲基-6-[4-[2-(甲基胺基)-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

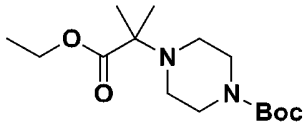


將2-[4-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3*H*-苯并呋喃-6-基]哌嗪-1-基]乙酸乙酯(280mg，0.59mmol)用2M甲胺之四氫呋喃溶液(10ml, 20mmol)處理，在高壓釜下在100℃下攪拌36小時，濃縮且藉由製備型TLC (溶離劑：含10%甲醇之二氯甲烷)來純化，得到呈棕色固體狀之*N*-[2,2-二甲基-6-[4-[2-(甲基胺基)-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(93.6 mg，33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10.42 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 8.97-8.95 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.75 - 7.74 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.04 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.85 - 2.84 (m, 4H), 2.72 - 2.68 (m, 4H), 2.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 464.1 $[M+H]^+$。

實例137. *N*-[6-[4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

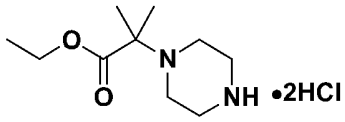


步驟A. 4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



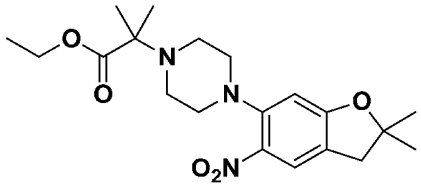
在氮氣下將1-哌嗪甲酸第三丁酯(3.0 g，20.08 mmol)、2-溴異丁酸乙酯(5.9 g，30.12 mmol)及碳酸鉀(5.6 g，40.16 mmol)於乙腈(40 ml)中之混合物在80℃下攪拌15小時。過濾混合物，濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠層析法(溶離劑15%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈無色油狀之4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.8 g，47%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.43 - 3.41 (m, 4H), 2.55 - 2.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.45 - 1.26 (m, 9H)。

步驟B. 2-甲基-2-哌嗪-1-基-丙酸乙酯二鹽酸鹽



將含4-(2-乙氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.33 mmol)之1,4-二噁烷(10 ml)用鹽酸(0.83 ml，3.32mmol)處理，在15℃下攪拌15小時且濃縮，得到呈黃色油狀之2-甲基-2-哌嗪-1-基-丙酸乙酯二鹽酸鹽(700 mg，77%產率)，其未經進一步純化直接使用。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50-3.25 (m, 8H), 1.52 (s, 6H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟C. 2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-丙酸乙酯

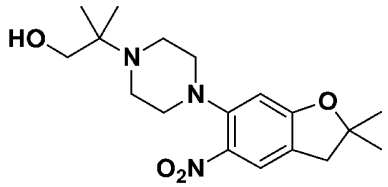


將含6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃(100 mg，0.44 mmol)

之乙腈(10 ml)用碳酸鉀(182 mg，1.32 mmol)及2-甲基-2-哌嗪-1-基-丙酸乙酯二鹽酸鹽(180 mg，0.66 mmol)處理且在100℃下攪拌16小時。過濾混合物，濃縮且藉由矽膠層析法(溶離梯度0-20%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色油狀之2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-丙酸乙酯(150 mg，87%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 392.1 $[M+H]^+$。

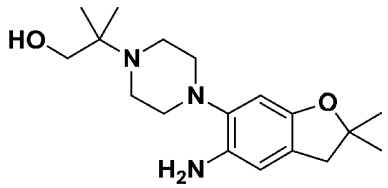
步驟D.

2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-丙-1-醇



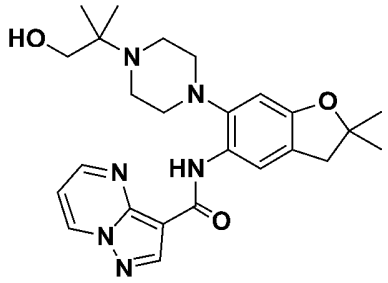
向2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-丙酸乙酯(150 mg，0.38 mmol)於甲醇(5 ml)及四氫呋喃(10 ml)中之溶液中添加硼氫化鋰(17 mg，0.77 mmol)。在40℃下攪拌16小時後，將反應物用水(1 ml)稀釋且用二氯甲烷(20 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0-50%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色油狀之2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-丙-1-醇(80 mg，60%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 350.3 $[M+H]^+$。

步驟E. 2-[4-(5-胺基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-丙-1-醇



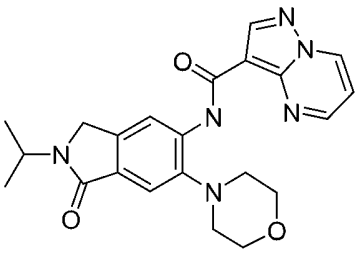
在氫氣(15 psi)下將含2-[4-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-丙-1-醇(80 mg，0.23 mmol)之甲醇(10 ml)用10%鈀/碳(24 mg，0.02 mmol)處理且在25℃下攪拌2小時。過濾反應物且濃縮濾液，得到呈黃色油狀之2-[4-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基]-2-甲基-丙-1-醇(53 mg，73%產率)，其未經進一步純化直接使用。

步驟F. *N*-[6-[4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

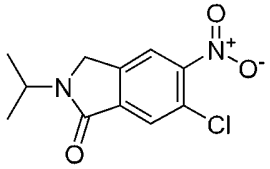


以類似於實例136之方式製備*N*-[6-[4-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(30 mg，39%產率)且呈黃色固體狀分離出。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.32 (s, 1H), 8.84 - 8.80 (m, 2H), 8.69 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.10 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 465.1 $[M+H]^+$。

實例138. N-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

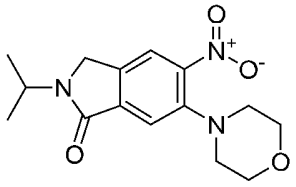


步驟A. 6-氯-2-異丙基-5-硝基異吲哚啉-1-酮



向2-(溴甲基)-5-氯-4-硝基苯甲酸甲酯(根據來自WO 2013/079505之方案製備) (130 mg，0.42 mmol)於甲醇(4.2 mL)中之溶液中添加三甲胺(0.071 mL，0.51 mmol)及異丙胺(0.043 mL，0.51 mmol)。將反應混合物在70℃下加熱6小時，冷卻至周圍溫度，且用乙酸異丙酯及1N HCl稀釋。分離各層且將水層用乙酸異丙酯(2次)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且未經進一步純化即繼續使用。

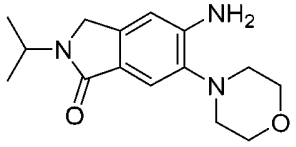
步驟B. 2-異丙基-6-嗎啉基-5-硝基異吲哚啉-1-酮



將6-氯-2-異丙基-5-硝基異吲哚啉-1-酮(88 mg，0.35 mmol)、嗎啉(0.036 mL，0.42 mmol)、二異丙胺(0.12 mL，0.69 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液在90℃下加熱18小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度，用水稀釋且用乙酸異丙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且吸至矽藻土上以藉由矽膠層析法*(庚烷中0%至100%乙酸異丙酯)*來純化，*得到*呈橙色油狀之2-異丙基-6-嗎啉基-5-硝基異吲哚啉-1-酮(17 mg，16%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.80

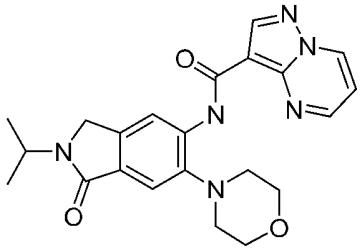
(s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.67 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 3.12 - 3.02 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

步驟C. 5-胺基-2-異丙基-6-嗎啉基異吲哚啉-1-酮



使2-異丙基-6-嗎啉基-5-硝基異吲哚啉-1-酮(17 mg，0.056 mmol)溶於乙醇(0.35 mL)及水(0.035 mL)中且用氯化錫(II)脫水物(42 mg，0.22 mmol)處理且加熱至65℃，歷時5小時。添加DCM (0.75mL)及2M NaOH (水溶液) (0.37 mL)且混合物通過疏水性玻璃料。真空移除溶劑，得到呈黃色固體狀之所需產物。粗物質未經進一步純化即使用。MS (ESI): *m/z* = 276.1 $[M+1]^+$。

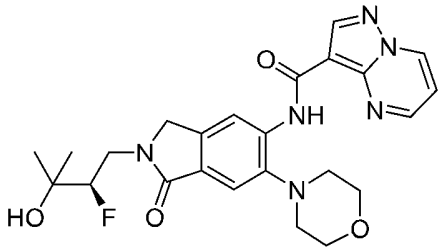
步驟D. N-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將5-胺基-2-異丙基-6-嗎啉基-異吲哚啉-1-酮(19 mg，0.069 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(19 mg，0.10 mmol)、4-二甲胺基吡啶(2 mg，0.014 mmol)及二異丙基乙胺(0.036 mL，0.21 mmol)於DCE (1 mL)中之溶液在周圍溫度下攪拌18小時。反應在減壓下濃縮且藉由逆相HPLC來純化，得到N-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(6.8 mg，24%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00

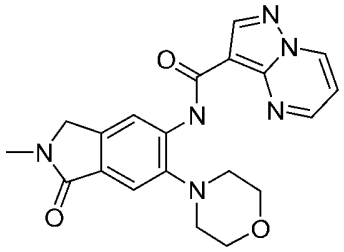
(dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 421.2 $[M+1]^+$。

實例139. (R)-N-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



(R)-N-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(44 mg，32%)根據針對實例138所述之程序，使用(R)-4-胺基-3-氟-2-甲基丁-2-醇(WO 2014/074675)來製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.55 (s, 3H), 4.05 - 3.85 (m, 5H), 3.70 (td, J = 15.9, 9.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 4H), 1.24 - 1.12 (m, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 483.2 $[M+1]^+$。

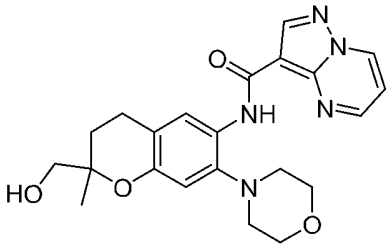
實例140. N-(2-甲基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



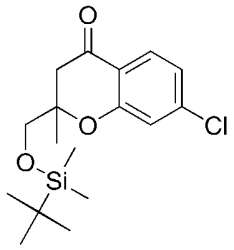
N-(2-甲基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-

3-甲醯胺(55 mg，17%)根據針對實例138所述之程序來製備。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.88 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 4H)。MS (ESI): *m/z* = 393.1 $[M+1]^+$。

實例141. *N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



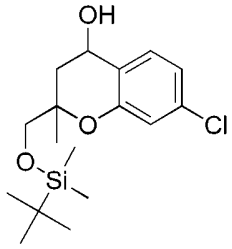
步驟A. 2-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-7-氯-2-甲基色烷-4-酮



將1-(4-氯-2-羥基苯基)乙酮(513.0 mg，3.01 mmol)、吡咯啶(0.5 mL，6.01 mmol)及1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙-2-酮(849.56 mg，4.51 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在回流下攪拌16小時。濃縮後，殘餘物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(5:95)作為溶離溶劑來純化，得到呈橙色油狀之2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-7-氯-2-甲基-色烷-4-酮(685 mg，57%)。MS (ESI): m/z =341.1 $[M+1]^+$。

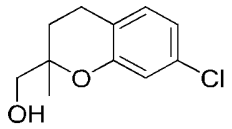
步驟B. 2-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-7-氯-2-甲基色烷-

4-醇



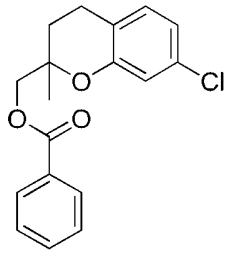
向2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-7-氯-2-甲基-色烷-4-酮(102.0 mg，0.30 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(34.11 mg，0.90 mmol)。將混合物在25℃下攪拌3小時。添加水及乙酸乙酯(30 mL)。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-7-氯-2-甲基-色烷-4-醇(101 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =365.2 $[M+23]^+$。

步驟C. (7-氯-2-甲基色烷-2-基)甲醇



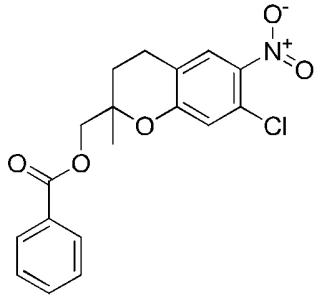
將2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-7-氯-2-甲基-色烷-4-醇(513 mg，1.5 mmol)及三乙基矽烷(6.85 mL，42.75 mmol)於三氟乙酸(25 mL)中之混合物在50℃下攪拌隔夜。添加飽和碳酸氫鈉溶液，直至pH=7.0。將水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈黃色油狀之(7-氯-2-甲基-色烷-2-基)甲醇(115 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98 (d, *J* =8.0 Hz, 1H), 8.87-8.80 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.36 (s,3H)。

步驟D. 苯甲酸(7-氯-2-甲基色烷-2-基)甲酯



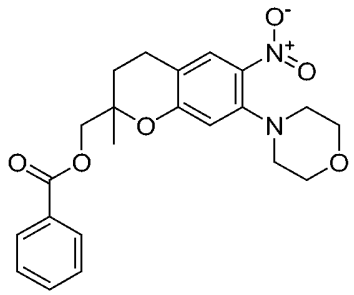
將(7-氯-2-甲基-色烷-2-基)甲醇(115 mg，0.54 mmol)、苯甲醯氯(91 mg,0.65 mmol)及三乙胺(164 mg，1.62 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物攪拌隔夜。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:20至1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之苯甲酸(7-氯-2-甲基色烷-2-基)甲酯(130 mg，76%)。MS (ESI): m/z =317.2 $[M+1]^+$。

步驟E. 苯甲酸(7-氯-2-甲基-6-硝基色烷-2-基)甲酯



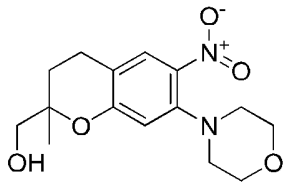
向苯甲酸(7-氯-2-甲基色烷-2-基)甲酯(130 mg，0.41 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加發煙硝酸(1 mL)。添加水及乙酸乙酯(20 mL)。有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之苯甲酸(7-氯-2-甲基-6-硝基色烷-2-基)甲酯(110 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =362.1 $[M+1]^+$。

步驟F. 苯甲酸(2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-色烷-2-基)甲酯



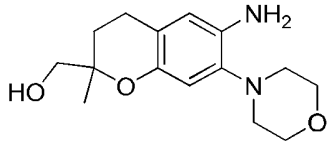
將嗎啉(5.mL，57.16 mmol)及苯甲酸(7-氯-2-甲基-6-硝基-色烷-2-基)甲酯(110.0mg, 0.3 mmol)之混合物在100℃下攪拌隔夜。反應物濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之苯甲酸(2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-色烷-2-基)甲酯(115 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =413.2 $[M+1]^+$。

步驟G. (2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-色烷-2-基)甲醇



在0℃下向苯甲酸(2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-色烷-2-基)甲酯(94.0 mg，0.23 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液添加甲醇鈉(36.92 mg，0.68 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物藉由二氯甲烷(25 mL)溶解且添加飽和氯化銨溶液。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之(2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-色烷-2-基)甲醇(137 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =309.1 $[M+1]^+$。

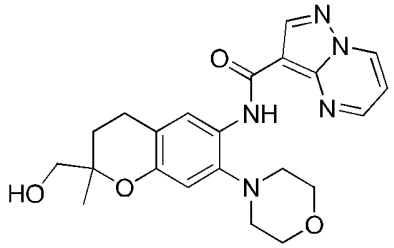
步驟H. (6-胺基-2-甲基-7-嗎啉基-色烷-2-基)甲醇



將鈀/碳(20 mg)及(2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-色烷-2-基)甲醇

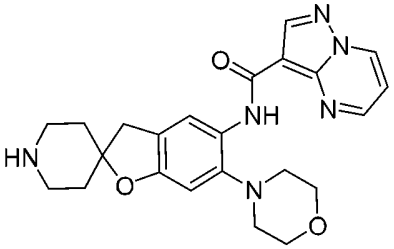
(131.19 mg，0.43 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌30分鐘。過濾且濃縮後，得到呈淡黃色固體狀之(6-胺基-2-甲基-7-嗎啉基-色烷-2-基)甲醇(79 mg，60%)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =279.1 $[M+1]^+$。

步驟I. *N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

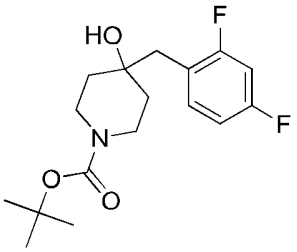


將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(46.3 mg，0.28 mmol)、二異丙基乙胺(73.36 mg，0.57 mmol)及六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(162.77 mg，0.31 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在0℃下攪拌。接著添加含(6-胺基-2-甲基-7-嗎啉基-色烷-2-基)甲醇(79.0 mg，0.28 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)。將混合物在室溫下攪拌2小時。粗物質藉由逆相層析法(Xbridge 21.2×250mm c18，10um：A：乙腈，25-75%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈灰白色固體狀之*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(55 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.41 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.79-8.76 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.98-3.92 (m, 4H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 4H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.29(s,3H)。MS (ESI): m/z =424.2 $[M+1]^+$。

實例142. *N*-(6-嗎啉基螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

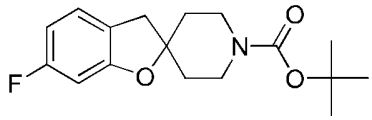


步驟A. 4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯



在回流下向鎂(2400 mg，100 mmol)及碘(180 mg，0.71mmol)於乙醚(25 mL)中之溶液中緩慢添加1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(8200.0 mg，39.61 mmol)且攪拌30分鐘。在-78℃下向4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(6500.0 mg，32.62 mmol)於乙醚(200 mL)中之溶液中添加格氏試劑(Grignard reagent)且將反應室溫攪拌2小時。添加水及EtOAc (200 mL)。分離出有機層且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:4至1:2)來純化，得到呈白色固體狀之4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(9500 mg，73%)。MS (ESI): m/z =350.1 $[M+23]^+$。

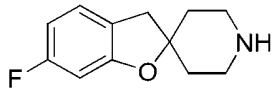
步驟B. 6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



將4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(491.0 mg，1.5 mmol)及第三丁醇鉀(420.74 mg，3.75 mmol)於四氫呋喃(30

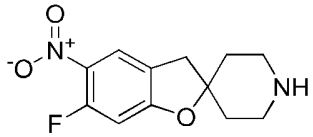
mL)中之混合物在65℃下攪拌3小時。添加水。將水層用乙酸乙酯(60 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(409 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI):m/z = 252.2 $[M-55]^+$。

步驟C. 6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]



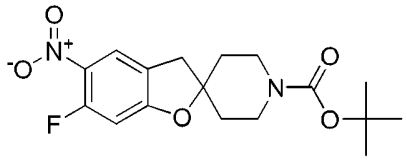
向6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(270.0 mg，0.88 mmol)於二氯甲烷(9 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。將反應溶液在室溫下攪拌2小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液，直至pH=7.0。水層用20 mL二氯甲烷萃取兩次。將合併之有機層用飽和鹽水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。移除溶劑後，得到呈黃色固體狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (189 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =208.2 $[M+1]^+$。

步驟D. 6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]



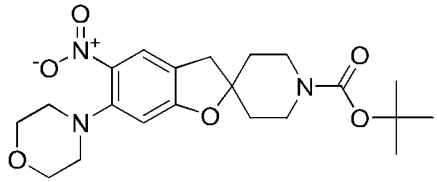
向6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (171.0mg, 0.8300mmol)於二氯甲烷(10 ml)中之溶液中添加濃硝酸(0.5 mL，8mmol)。將反應在25℃下攪拌1小時。添加水。接著添加飽和碳酸氫鈉，直至pH=7.0。將水溶液用二氯甲烷(50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (135 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 253.2 $[M+1]^+$。

步驟E. 6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



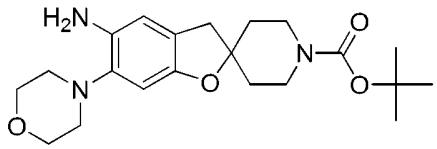
將6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (135.0 mg，0.54 mmol)、三乙胺(108.31 mg，1.07 mmol)及二碳酸二第三丁酯(80.28 mg，0.80 mmol)之混合物在室溫下攪拌2小時。接著將反應物真空濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(具有7a雜質) (270 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 297.1 $[M-55]^+$。

步驟F. 6-嗎啉基-5-硝基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



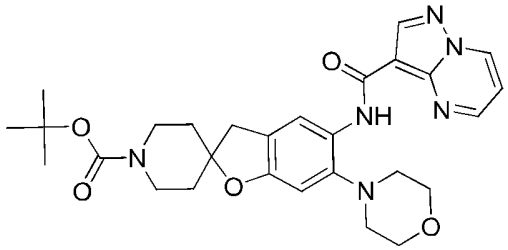
將6-氟-5-硝基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(270.0 mg，0.38 mmol)、嗎啉(66.76 mg，0.77 mmol)及碳酸鉀(132.09 mg，0.96 mmol)於乙腈(6 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。接著向反應添加水且水層用20 mL乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用飽和鹽水洗滌且接著經無水硫酸鎂乾燥。移除溶劑後，殘餘物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之6-嗎啉基-5-硝基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(73 mg，42%)。MS (ESI): m/z =420.3 $[M+1]^+$。

步驟G. 5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



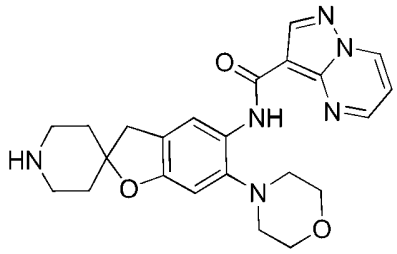
將鈀/碳(20.0 mg，10% wt)及6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(73.0 mg，0.17 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈黃色固體狀之5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(61 mg，79%)。MS (ESI): m/z =390.2 $[M+1]^+$。

步驟H. 5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



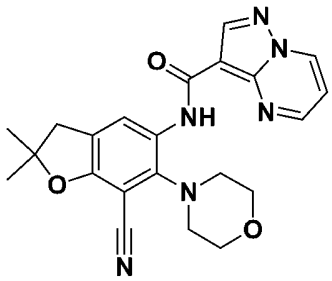
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(25.55 mg，0.16 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基-鏻(89.82 mg，0.17 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(60.72 mg，0.47mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)於中之混合物在0℃下攪拌。接著添加含5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(61.0 mg，0.16 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)且將反應在室溫下攪拌2小時。粗物質藉由逆相層析法(Gilson 281-G，Phenomenex，Gemini C18，21.2×100mm，5um，110A，A：乙腈55-70%；B：含0.05%甲酸之水)來純化，得到呈黃色固體狀之6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(73 mg，87%)。MS (ESI): m/z =535.3 $[M+1]^+$。

步驟I. *N*-(6-嗎啉基螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

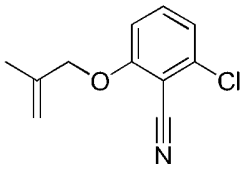


向6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(73.0 mg，0.14 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL)。將反應溶液在室溫下攪拌2小時。向反應溶液添加飽和碳酸氫鈉水溶液，直至pH=7.0。水層用20 mL二氯甲烷萃取兩次。將合併之有機層用飽和鹽水洗滌且接著經無水硫酸鎂乾燥。濃縮後，殘餘物藉由逆相層析法(Gilson 281-G，Phenomenex，Gemini C18，21.2×100mm，5um，110A，A：乙腈，55-70%；B：含0.05%甲酸之水)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-嗎啉基螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(29 mg，49%)。^{1}H NMR (400 MHz,MeOD-d_4) δ 9.03 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.87-3.80 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.04(s, 1H), 2.82-2.76 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H)。MS (ESI): m/z =435.3 $[M+1]^+$。

實例143. *N*-(7-氰基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

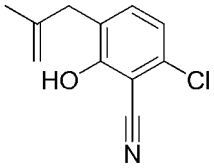


步驟A. 2-氯-6-(2-甲基烯丙基氧基)苯甲腈



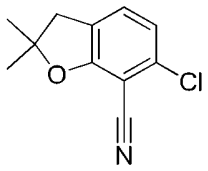
將2-氯-6-羥基-苯甲腈(500.0 mg，3.26 mmol)、3-溴-2-甲基丙烯(0.39mL，3.91mmol)及碳酸鉀(898.6 mg，6.51mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在25℃下攪拌隔夜。濾出固體，濃縮濾液且藉由矽膠層析法，使用石油醚:乙酸乙酯(100:1)來純化，得到呈淡色油狀之2-氯-6-(2-甲基烯丙基氧基)苯甲腈(699.0 mg，98%)。MS (ESI): m/z =208.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 6-氯-2-羥基-3-(2-甲基烯丙基)苯甲腈



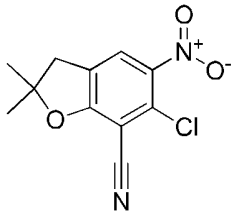
將2-氯-6-(2-甲基烯丙基氧基)苯甲腈(100.0 mg，0.48 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物在微波條件下在220℃下攪拌2小時。添加水。將水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。濃縮有機層，得到呈淡色油狀之6-氯-2-羥基-3-(2-甲基烯丙基)苯甲腈(70 mg，70%)。(ESI): m/z =208.2 $[M+1]^+$。

步驟C. 6-氯-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-7-甲腈



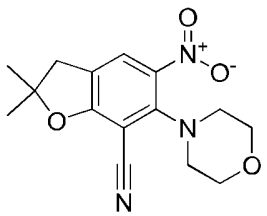
在0℃下向6-氯-2-羥基-3-(2-甲基烯丙基)苯甲腈(200.0 mg，0.96mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物添加3-氯過氧苯甲酸(292.3mg, 1.44mmol)。將混合物在25℃下攪拌隔夜。添加水及二氯甲烷(20 mL)。有機層藉由飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，得到呈無色油狀之6-氯-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-7-甲腈(200.0 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): m/z =208.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-7-甲腈



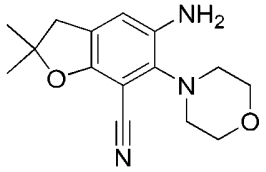
在25℃下向6-氯-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-7-甲腈(200.0 mg，0.96 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物逐滴添加發煙硝酸(0.5 mL)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將混合物傾倒至冰水中。將水層用乙酸乙酯(30 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:9)來純化，得到呈淡灰色固體狀之6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-7-甲腈(200.0 mg，74%)。MS (ESI): m/z =253.1 $[M+1]^+$。

步驟E. 2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-7-甲腈



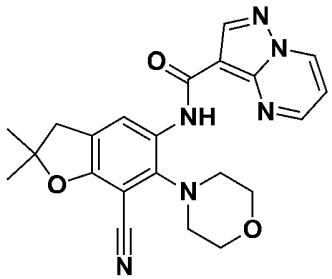
將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-7-甲腈(100.0mg, 0.40mmol)於嗎啉(2 mL)中之混合物在密封小瓶中在110℃下攪拌隔夜。將混合物濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:2)來純化，得到呈黃色油狀之2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-7-甲腈(100 mg，79%)。MS (ESI): m/z =304.2 $[M+1]^+$。

步驟F. 5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-7-甲腈



將2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-7-甲腈(80.0 mg，0.26 mmol)及鈀/碳(8 mg，10% wt)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈綠色油狀之5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-7-甲腈(70.0 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =274.1$[M+1]^+$。

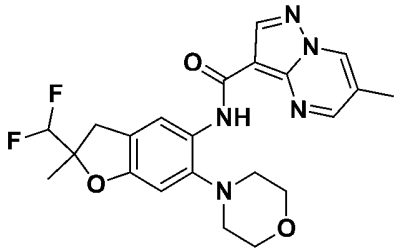
步驟G. *N*-(7-氰基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



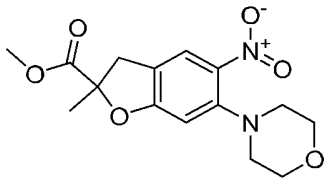
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(41.8 mg，0.26 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(133.4 mg，0.26 mmol)及*N*-乙基-N-異丙基丙-2-胺(99.1 mg，0.77 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-

3H-苯并呋喃-7-甲腈(70.0 mg，0.26 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水及乙酸乙酯(30 mL)。分離出有機層，將有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(10:1)來純化且接著藉由製備型HPLC(管柱：Xbridge 21.2×250mm c18，10um：A：乙腈，25-75%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來進一步純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(7-氰基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(28mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.65 (s, 1H), 8.85(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.82-8.77 (m, *2*H), 8.73 (s, 1H), 7.13-7.08(m,1H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.73-2.70 (m, 6H), 1.54 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 419.2[M+1]$^+$。

實例144. *N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



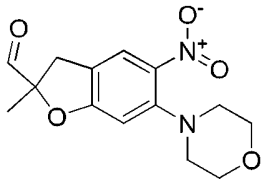
步驟A. 2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



將6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸酯(中間物3，步驟D)(300.0 mg，1.18 mmol)於嗎啉(2 mL)中之混合物在密封管中在80℃下攪拌隔夜。將混合物濃縮且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:6)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(329.0 mg，83%)。MS (ESI): m/z

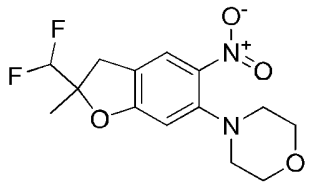
=323.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲醛



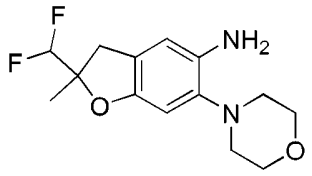
在-78℃下經5分鐘向2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(315.0 mg，0.89 mmol)於二氯甲烷(10mL)中之混合物逐滴添加二異丁基氫化鋁(1.33 mL，1.33 mmol)。接著將混合物在-78℃下攪拌2小時。混合物用十水合硫酸鈉淬滅。過濾反應物且濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:6)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲醛(163.0 mg，56%)。(ESI): m/z =293.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 4-(2-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



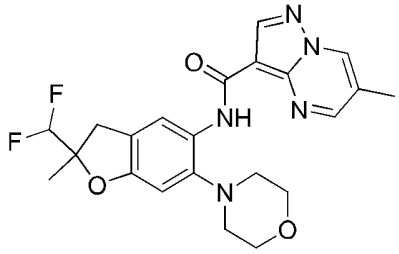
在-78℃下向2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-甲醛(163.0 mg，0.56 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物逐滴添加二乙基胺基三氟化硫(561.8 mg，2.79 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌隔夜，濃縮且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:9)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]嗎啉(77.0 mg，42%)。(ESI): m/z =315.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將4-[2-(二氟甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]嗎啉(77.0 mg，0.25 mmol)及鈀/碳(15 mg，15% wt)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(55.0 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步。(ESI): m/z =285.1 $[M+1]^+$。

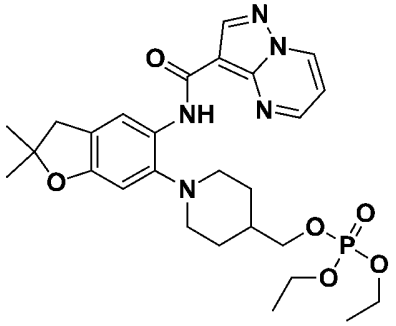
步驟E. *N*-(2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



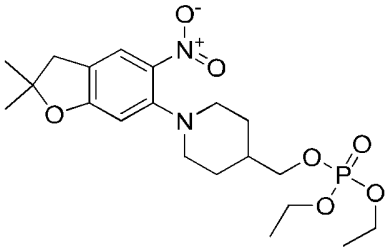
將2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(55.0 mg，0.19 mmol)、6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(實例7，步驟A)(34.27mg，0.19 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(100.9 mg，0.19 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(75.0 mg，0.58 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水及乙酸乙酯(30 mL)且分離出有機層。將有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(10:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[2-(二氟甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(38.0 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

10.40(s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H) 8.60 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.18 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 3.88-3.82(m, 4H), 3.36 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 4H), 2.44 (s, 3H) 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 444.1$[M+1]^+$。

實例145. 磷酸[1-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲酯二乙酯



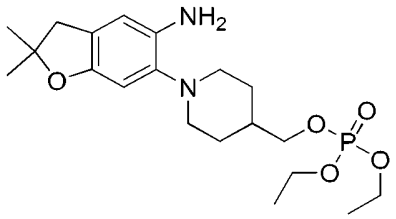
步驟A. 磷酸[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲酯二乙酯



向[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲醇(實例4，步驟A) (270mg, 0.85mmol)、碘(22 mg，0.09 mmol)及磷酸二乙酯(141 mg，1.02 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加過氧化氫(0.31mL, 4.26mmol)，接著將混合物在20℃下攪拌20小時。添加水及二氯甲烷(50 mL)且將水相用二氯甲烷(2×50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1至2:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之磷酸[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]

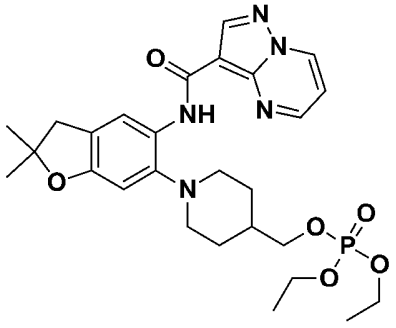
甲酯二乙酯(113 mg，23%)。MS (ESI): *m/z* = 443.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 磷酸[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲酯二乙酯



將磷酸[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲酯二乙酯(113 mg，0.19 mmol)、鐵粉(54 mg，0.96 mmol)及氯化銨(52 mg，0.96 mmol)於乙醇(5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物在60℃下加熱2小時。過濾後，添加水及二氯甲烷(50 mL)。將水相用二氯甲烷(2×50 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈棕色固體狀之磷酸[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲酯二乙酯(79 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 413.3 $[M+1]^+$。

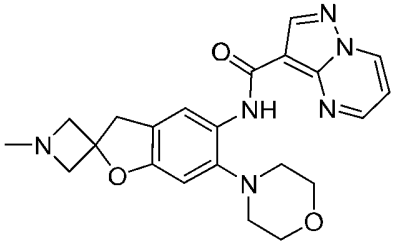
步驟C. 磷酸[1-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲酯二乙酯



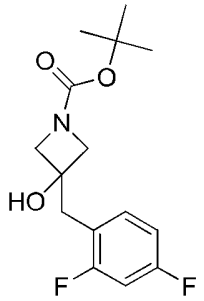
將磷酸[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-哌啶基]甲酯二乙酯(79 mg，0.14 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(27 mg，0.17 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(78

mg，0.21 mmol)及二異丙基乙胺(53 mg，0.41 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物在20℃下攪拌1小時。混合物藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之磷酸[1-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲酯二乙酯(7 mg，9%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.51 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.79-8.76 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.14 (q, *J*=7.2 Hz, 4H), 4.01-4.00 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 5H), 1.48 (s, 6H), 1.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 558.3 $[M+1]^+$。

實例146. *N*-(1-甲基-6'-嗎啉基-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-苯并呋喃]-5'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



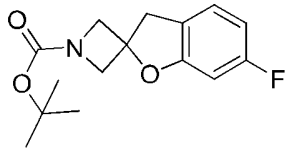
步驟A. 3-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-羥基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



在40℃下向鎂粉(2.0 g，81.51mmol)及碘(6.1 g，24.15 mmol)於乙醚(40 mL)中之混合物逐滴添加2,4-二氟苯甲基溴(5.0 g，

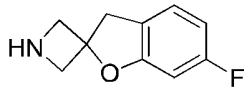
24.15mmol)。將反應攪拌30分鐘。在-78℃下向1-Boc-3-氮雜環丁酮(4.1 g，24.15mmol)於乙醚(40 mL)中之溶液中添加格氏試劑且將反應在室溫下攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液。將水層用乙酸乙酯(40 mL)萃取兩次。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之3-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-羥基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(4 g，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =244.1 $[M-56]^+$。

步驟B. 6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-1'-甲酸第三丁酯



將第三丁酸鉀(3.7 g，33.41 mmol)及3-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-羥基-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(4.0 g，13.36 mmol)於四氫呋喃(75 mL)中之混合物在65℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加水。將水層用乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由逆相Combiflash (A：乙腈30%-50%；B：0.1% wt碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈橙色油狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-1'-甲酸第三丁酯(350 mg，19%)。MS (ESI): *m/z* =224.1 $[M-56]^+$。

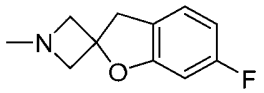
步驟C. 6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]



將6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-1'-甲酸第三丁酯(350 mg，1.25 mmol)及三氟乙酸(2 mL)於二氯甲烷(40 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。緩慢添加氨(甲醇中30%wt，10 mL)。在減壓下濃縮

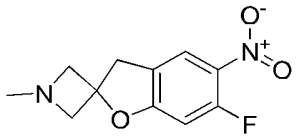
後，得到呈黃色固體狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷](400.0 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =180.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 6-氟-1'-甲基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]



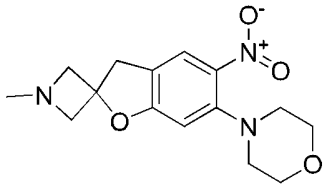
向6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (100.0 mg，0.56 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加甲醛(水中30% wt，1.1 g，13.8 mmol)，接著將混合物在25℃下攪拌30分鐘。向混合物添加氰基硼氫化鈉(70.0 mg，1.12 mmol)。將反應在25℃下攪拌1小時。添加水且粗物質藉由逆相combiflash (A：乙腈23%-30%；B：含0.1% wt碳酸氫銨之水)來純化，得到呈黃色固體狀之6-氟-1'-甲基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (108 mg，99%)。MS (ESI): *m/z* =194.1 $[M+1]^+$。

步驟E. 6-氟-1'-甲基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]



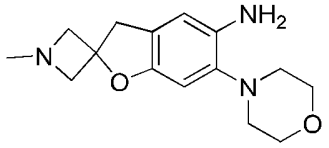
在25℃下向6-氟-1'-甲基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (90.0 mg，0.4700mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物逐滴添加發煙硝酸(0.3 mL，4.66 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘且傾倒至冰水中。添加5M氫氧化鈉，直至pH=10.0。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氟-1'-甲基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (85 mg，77%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): 7.90-7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70-6.67 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.52-3.46 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =239.1 $[M+1]^+$。

步驟F. 1'-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]



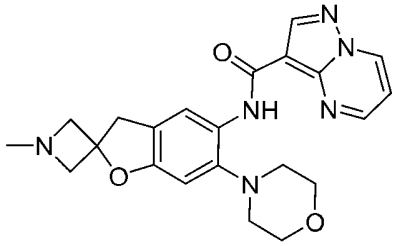
將6-氟-1'-甲基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (116.0 mg，0.49 mmol)於嗎啉(426.0 mg，4.9 mmol)中之溶液在110℃下攪拌3小時，接著在減壓下移除溶劑，得到殘餘物且未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =306.1 $[M+1]^+$。

步驟G. 1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-胺



向1'-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (90.0 mg，0.29 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加鈀/碳(20.0 mg，10% wt)。將混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且濃縮後，得到呈棕色油狀之1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-胺(65 mg，82%)。MS (ESI): *m/z* = 276.2 $[M+1]^+$。

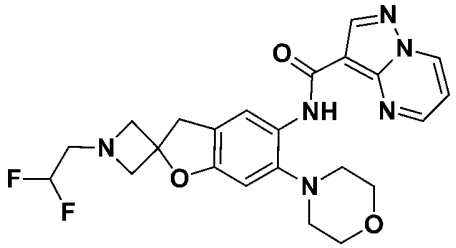
步驟H. *N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



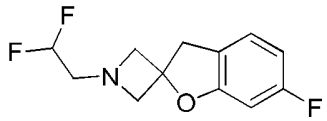
向1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-胺(30.0 mg，0.11 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(23.0 mg，0.14 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(42.0 mg，0.33 mmol)及六氟磷酸o-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(83.0 mg，0.22 mmol)。將混合物在25℃下攪拌3小時。添加水。將水層用乙酸乙酯(20 mL)萃取。將有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (A：乙腈25-55%；B：0.05% wt甲酸水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(20 mg，44%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 9.37 (dd, *J*=1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J*=1.6, 4.0 Hz, 1H),8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.35 (dd, *J*=4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.84 (t, *J* =8.8 Hz, 4H), 3.46-3.42 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 421.3 $[M+1]^+$。

實例147. *N*-(1-(2,2-二氟乙基)-6'-嗎啉基-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-苯并呋喃]-5'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



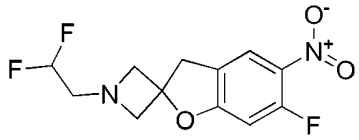
步驟A. 1'-(2,2-二氟乙基)-6-氟-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]



將6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (實例146，步驟C) (185.0 mg，1.03 mmol)、三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(265.0 mg，1.24 mmol)及碳酸鉀(442.0 mg，3.2 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在25℃下攪拌隔夜。過濾且濃縮後，得到呈白色固體狀之1'-(2,2-二氟乙

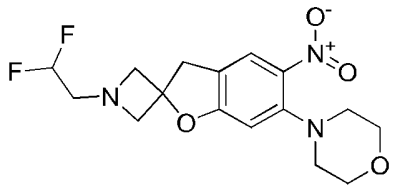
基)-6-氟-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (170 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =244.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 1'-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]



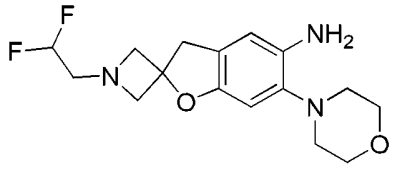
在25℃下向1'-(2,2-二氟乙基)-6-氟-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (113.0 mg，0.47 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物逐滴添加發煙硝酸(0.3mL, 4.66 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30分鐘。將混合物傾倒至冰水中。添加5N氫氧化鈉，直至pH=10.0。將水層用二氯甲烷(40 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之1'-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (165 mg 粗)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =289.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 1-(2,2-二氟乙基)-6'-嗎啉基-5'-硝基-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-苯并呋喃]



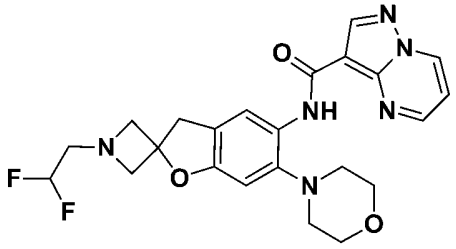
將1'-(2,2-二氟乙基)-6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (120.0 mg，0.42 mmol)於嗎啉(426.0 mg，4.9 mmol)中之溶液在110℃下攪拌3小時。濃縮後，得到呈黃色油狀之1-(2,2-二氟乙基)-6'-嗎啉基-5'-硝基-3'H-螺[氮雜環丁烷-3,2'-苯并呋喃] (90mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =356.2 $[M+1]^+$。

步驟D. 1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-胺



向1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷] (90.0 mg，0.25 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加鈀/碳(20.0 mg，10% wt)。將混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且濃縮後，得到呈棕色油狀之1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-胺(50 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 326.2 $[M+1]^+$。

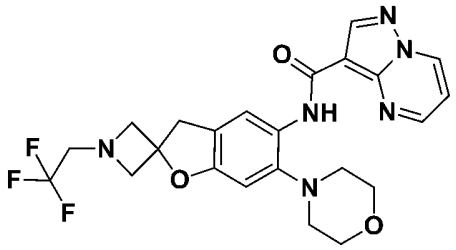
步驟E. *N*-[1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(26.0 mg，0.16 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-胺(40.0 mg，0.1200mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(47.0 mg，0.37 mmol)及六氟磷酸o-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(93.0 mg，0.25 mmol)。將混合物在25℃下攪拌3小時。添加水及乙酸乙酯(20 mL)且將有機層用水、鹽水洗滌且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (A：乙腈25-55%；B：0.05% wt甲酸水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-螺

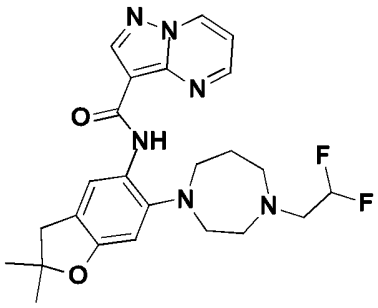
[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(16.0 mg,0.034 mmol，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.45 (s, 1H), 9.37 (dd, *J*=1.6, 6.8Hz, 1H), 8.95 (dd, *J*=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*=4.4, 6.8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.15-5.87 (m, 1H), 3.85 -3.83 (m, 4H), 3.57-3.44 (m, 6H), 2.95-2.86 (m ,2H), 2.82-2.80 (m, 4H)。MS (ESI): *m/z* = 471.1 $[M+1]^+$。

實例148. *N*-[6-嗎啉基-1'-(2,2,2-三氟乙基)螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

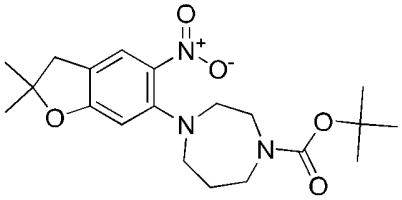


標題化合物以類似於實例147之方式製備，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-嗎啉基-1'-(2,2,2-三氟乙基)螺[3H-苯并呋喃-2,3'-氮雜環丁烷]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(72 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.46 (s, 1H), 9.37 (dd, *J*=1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J*=1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*=4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 6H), 3.16 (s, 2H), 2.82-2.80 (m, 4H)。MS (ESI): *m/z* = 489.2 $[M+1]^+$。

實例149. *N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

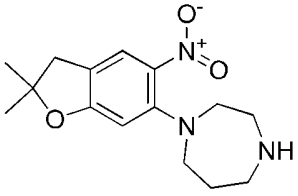


步驟A. 4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯



將6-氟-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(實例3，步驟F) (210 mg，0.99 mmol)、1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(219 mg，1.09 mmol)及碳酸鉀(412 mg，2.98 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在80℃下攪拌2小時。在減壓下移除溶劑後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:9至1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(260 mg，63%)。MS (ESI): *m/z* = 392.2 $[M+1]^+$。

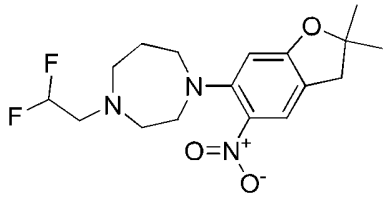
步驟B. 1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷



將4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(260 mg，0.66 mmol)及三氟乙酸(1 mL)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物在25℃下攪拌2小時。在減壓下移除溶劑後，得

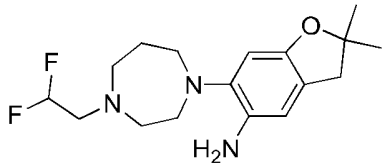
到呈黃色固體狀之1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷三氟乙酸鹽(180 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 291.2 $[M+1]^+$。

步驟C. 1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷



將1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷三氟乙酸鹽(180 mg，0.61 mmol)、三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(132 mg，0.61 mmol)及碳酸鉀(257 mg，1.85 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在80℃下攪拌16小時。過濾且在減壓下移除溶劑後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:9至1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷(150 mg，64%)。MS (ESI): *m/z* = 356.2 $[M+1]^+$。

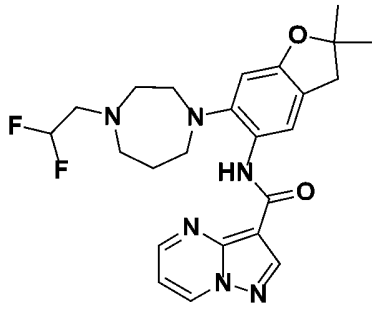
步驟D. 6-(4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷(150 mg，0.42 mmol)及鈀/碳(20 mg，10%wt)於甲醇(3 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且濃縮後，得到呈棕色油狀之6-(4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-

基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(120 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 326.3 $[M+1]^+$。

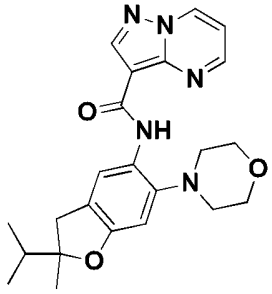
步驟E. *N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



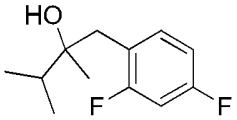
將6-(4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(120 mg，0.36 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(60 mg，0.36 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(210 mg，0.55 mmol)及二異丙基乙胺(95 mg，0.73mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物在60℃下攪拌3小時。粗物質藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250mm c18，10um：A：乙腈25-55%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(22 mg，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 9.17 (d, *J* =6.0 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* =6.0, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27-6.54 (tt, *J* = 1.2, 53.2 Hz 1H), 3.77-3.89 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.23 (t, *J* =5.6 Hz 2H), 3.05 (s, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 471.3 $[M+1]^+$。

實例150.*N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

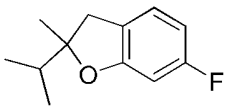


步驟A. 1-(2,4-二氟苯基)-2,3-二甲基丁-2-醇



在40℃下在氮氣氛圍下向鎂(2.2 g，92.88 mmol)及碘(59 mg，0.23 mmol)於乙醚(80mL)中之混合物緩慢添加2,4-二氟苯甲基溴(4.2 g，20.31 mmol)且攪拌2小時。在-78℃下在氮氣氛圍下向3-甲基-2-丁酮(2 g，23.22 mmol)於乙醚(100 mL)中之溶液中添加格氏試劑且將反應在室溫下攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液及乙酸乙酯(200 mL)。分離出有機層，用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之1-(2,4-二氟苯基)-2,3-二甲基-丁-2-醇(3.4 g，65%)。MS (ESI): *m/z* =197.2 $[M-17]^+$。

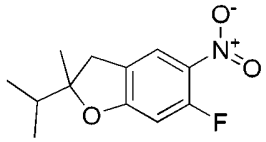
步驟B. 6-氟-2-異丙基-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃



在0℃下向1-(2,4-二氟苯基)-2,3-二甲基-丁-2-醇(428 mg，2 mmol)及四氫呋喃(50 mL)於中之混合物添加第三丁酸鉀(1.12g，9.99 mmol)。將反應攪拌16小時。將水層用乙酸乙酯(100 mL)萃取且有機物用飽和鹽水溶液洗滌。接著分離出有機物且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:20)作為溶

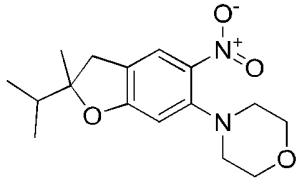
離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之6-氟-2-異丙基-2-甲基-3H-苯并呋喃(350 mg，90%)。MS (ESI): *m/z* =217.1 $[M+23]^+$。

步驟C. 6-氟-2-異丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃



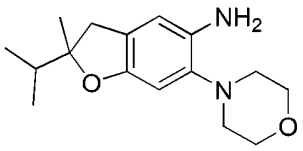
在0℃下向6-氟-2-異丙基-2-甲基-3H-苯并呋喃(350 mg，1.8 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加發煙硝酸(2 mL)。添加水及二氯甲烷(30 mL)且接著分離出有機物且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之6-氟-2-異丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(220 mg，51%)。MS (ESI): *m/z* =240.1 $[M+1]^+$。

步驟D. 4-(2-異丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



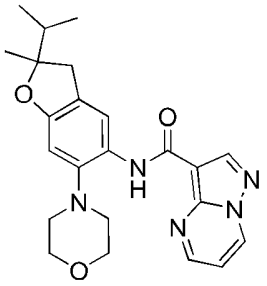
將6-氟-2-異丙基-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(220 mg，0.92 mmol)、嗎啉(88 mg，1.01 mmol)及碳酸鉀(254 mg，1.84 mmol)於乙腈(15 mL)中之混合物在25℃下攪拌16小時。添加水且將水層用乙酸乙酯(30 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之4-(2-異丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(250 mg，85%)。MS (ESI): *m/z* =307.2 $[M+1]^+$。

步驟E. 2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將鈀/碳(80.0 mg，10% wt)及4-(2-異丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(250 mg，0.78 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈白色油狀之2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(200 mg，89%)。MS (ESI): *m/z* =277.3 $[M+1]^+$。

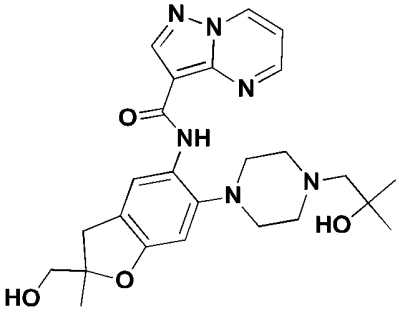
步驟F. *N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



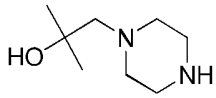
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(130mg, 0.80 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(464 mg，0.87 mmol)、乙基二異丙胺(347 mg，2.16 mmol)、2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(200 mg，0.72 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (A：乙腈25-45%；含0.05% wt甲酸之水)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-異丙基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(125 mg，41%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.46 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H),8.79 (s, 1H),8.76 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H),8.40 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H),

2.08-1.95 (m, 2H), 1.01 (d,*J* = 6.8, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 422.2 $[M+1]^+$。

實例151.*N*-(6-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

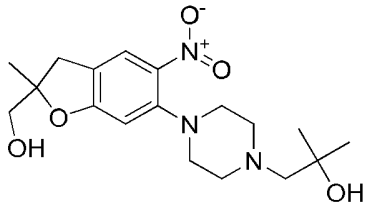


步驟A. 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇



使哌嗪(6.88 g，80 mmol)溶解於乙醇(40 mL)中。添加1-氯-2-甲基-2-丙醇(2.18 g，20 mmol)。將混合物在110℃下攪拌6小時。使混合物冷卻至室溫後，蒸發溶劑。添加乙酸乙酯(40 mL)且沈澱固體藉由過濾來移除。在減壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之2-甲基-1-哌嗪-1-基-丙-2-醇(4.1 g，粗物質)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =159.3 $[M+1]^+$。

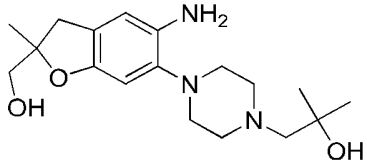
步驟B. 1-(4-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



將(6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物3) (300 mg，1.32 mmol)、2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-2-醇(1.44 g，6.6

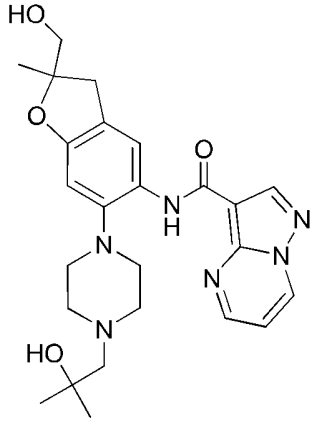
mmol)及碳酸鉀(365 mg，2.64 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在25℃下攪拌16小時。添加水且將水層用乙酸乙酯(20 mL)萃取且將有機物用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，接著濃縮至乾。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:2)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之1-(4-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(100 mg，18%)。MS (ESI): *m/z* =366.3 $[M+1]^+$。

步驟C. 1-(4-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



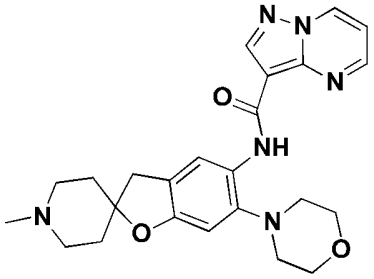
將鈀/碳(30 mg，10% wt)及1-(4-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(100 mg，0.27 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈白色油狀之1-(4-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(60 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =336.1 $[M+1]^+$。

步驟D. *N*-(6-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

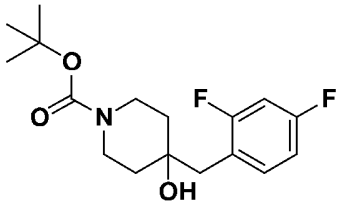


將1-(4-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(60 mg，0.18 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(113 mg，0.21 mmol)、乙基二異丙胺(68 mg，0.54 mmol)及吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(32 mg，0.21 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，殘餘物藉由製備型HPLC (A：乙腈25-45%；B：0.05% wt甲酸水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(50 mg，58%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (s, 1H), 8.86-8.75 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.08 (dd, *J*=4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.08-2.90 (m, 8H), 2.58-2.50 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 481.2 $[M+1]^+$。

實例152. *N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



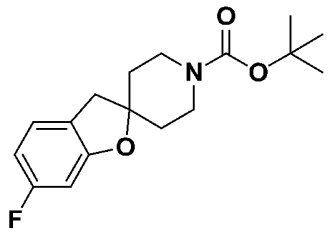
步驟A. 4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯



在回流下向鎂(2400 mg，100 mmol)及碘(180 mg，0.71 mmol)於

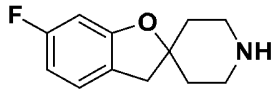
乙醚(25 mL)中之溶液中緩慢添加1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(8200.0 mg，39.61 mmol)且攪拌30分鐘。向4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(6500.0 mg，32.62 mmol)於乙醚(200 mL)中之溶液中添加格氏試劑且在-78℃下攪拌，接著室溫下攪拌2小時。添加水及EtOAc (200 mL)。分離出有機層且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用石油醚:乙酸乙酯(4:1至2:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈白色固體狀之4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(9500mg，73%)。MS (ESI):m/z = 350.1[M+23]$^+$。

步驟B. 6-氟-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯



將第三丁基4-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-羥基-哌啶-1-(818.0 mg，2.5 mmol)及第三丁醇鉀(700.95 mg，6.25 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之混合物在65℃下攪拌3小時。向反應混合物添加水且將水層用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(644 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI):m/z = 252.2 [M-55]$^+$。

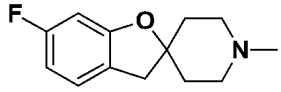
步驟C. 6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]



向6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-甲酸第三丁酯(644.0 mg，2.1 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。將反

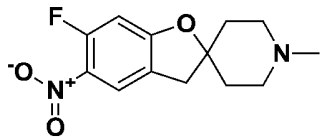
應溶液在室溫下攪拌2小時。向反應添加飽和碳酸氫鈉(20 mL)。水層用20 mL二氯甲烷萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。移除溶劑後，得到呈黃色固體狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (429 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =208.2 $[M+1]^+$。

步驟D. 6-氟-1'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]



在室溫下向6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (429.0 mg，1.51 mmol)於甲醇(40 mL)中之溶液中添加甲醛(28% wt於水中，1.5 mL)。將反應溶液在室溫下攪拌30分鐘。緩慢添加硼氫化鈉(574.22 mg，15.11 mmol)且將反應在室溫下攪拌2小時。向反應溶液添加飽和氯化銨(200 mL)且水層用200 mL乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。濃縮後，得到呈黃色油狀之6-氟-1'-甲基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (402 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 222.2 $[M+1]^+$。

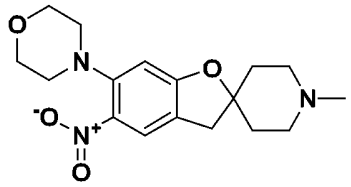
步驟E. 6-氟-1'-甲基-5-硝基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]



向6-氟-1'-甲基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (402.0 mg，1.82 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中緩慢添加發煙硝酸(1.7 mL，27.25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加水(50 mL)。添加碳酸氫鈉，直至達到pH= 7且將水層用二氯甲烷(50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之6-氟-1'-甲基-5-硝基-3H-

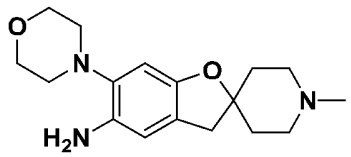
螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶] (399 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z = 267.1 $[M-55]^+$。

步驟F. 1'-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]



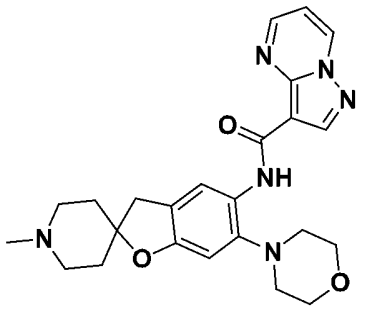
將6-氟-1'-甲基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶] (399.0 mg，1.5 mmol)、嗎啉(195.82 mg，2.25 mmol)及碳酸鉀(516.64 mg，3.75 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在25℃下攪拌隔夜。添加水且水層用20 mL乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用飽和鹽水洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。濃縮後，得到呈黃色固體狀之1'-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶] (467 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =334.2 $[M+1]^+$。

步驟G. 1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-胺



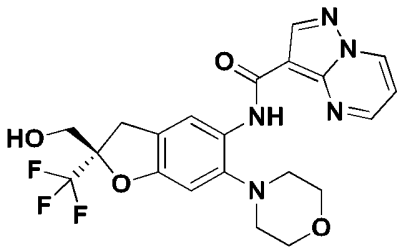
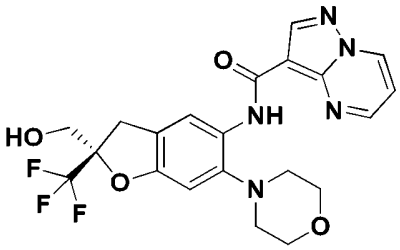
將10 wt %鈀/碳(70.0 mg)及1'-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶] (467.0 mg，1.4 mmol)於甲醇(40 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈棕色固體狀之1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-胺(419 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =304.3 $[M+1]^+$。

步驟H. *N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

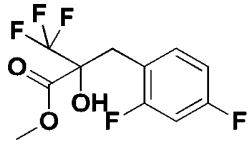


在0℃下向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(109.69 mg，0.6700 mmol)、六氟磷酸(3-羥基-3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶根基-O)三-1-吡咯啶基鏻(385.62 mg，0.74 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(260.7 mg，2.02mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物添加含1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-胺(204.0 mg，0.6700 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)且將反應在室溫下攪拌隔夜。粗物質藉由逆相層析法(Xbridge Prep C18 10 um OBD，19×250mm，A：乙腈30-60%；B：0.01% wt氫氧化銨及10 mM碳酸銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(121mg，40 %)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.46 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.99-3.91 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.66-2.44 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H)。MS (ESI): m/z =449.3 $[M+1]^+$。

實例153及154.(R)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

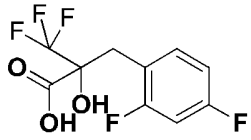



步驟A. 2-(2,4-二氟苯甲基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸甲酯



在回流下向鎂粉(3290.81 mg，137.12 mmol)及碘(243.76 mg，0.96 mmol)於乙醚(50 mL)中之溶液中逐滴添加2,4-二氟苯甲基溴(11291.0 mg，54.54 mmol)且攪拌30分鐘。接著在-78℃下此格氏溶液添加至3,3,3-三氟-2-側氧基丙酸甲酯(8567.5 mg，54.92 mmol)於乙醚(200 mL)中之溶液中且攪拌30分鐘，接著室溫下攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液及乙酸乙酯(200 mL)。分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:20至1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之3-(2,4-二氟苯基)-2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯(9.7 g，63%)。MS (ESI): *m/z* = 307.1 $[M+23]^+$。

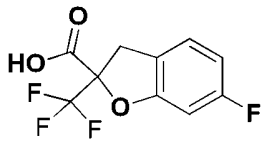
步驟B. 2-(2,4-二氟苯甲基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸



將2-(2,4-二氟苯甲基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸甲酯(9.7 g，34.13 mmol)及氫氧化鉀(5.73 g，102.4 mmol)於甲醇(100 mL)及水(50 mL)中之混合物在50℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，添加1N鹽酸，直至pH=3.0。將水相用乙酸乙酯(200 mL)萃取。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之2-(2,4-二氟苯甲基)-3,3,3-三氟-2-

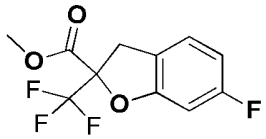
羥基丙酸(9.2 g，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.29 (m, 1H), 6.85- 6.77 (m, 2H), 3.45(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 16.0 Hz,1H)。

步驟C. 6-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸



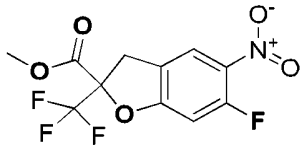
在室溫下向2-(2,4-二氟苯甲基)-3,3,3-三氟-2-羥基丙酸(3.6 g，13.33 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)及甲苯(20 mL)中之混合物添加氫化鈉(1.06 g，26.65 mmol)。將混合物在110℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加1N鹽酸，直至pH=3.0。將水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈棕色固體狀之6-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸(3.3 g，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 273.1 $[M+23]^+$。

步驟D. 6-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



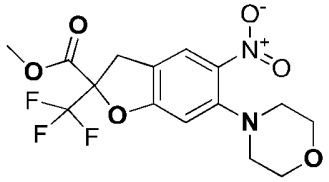
向6-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸(500mg，2.0 mmol)及碳酸銫(1.3g，4.0 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10mL)中之混合物添加碘甲烷(570 mg，4.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水且將水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到6-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(500 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.09 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H)。

步驟E. 6-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



向6-氟-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯甲酯(3.8 g，8.77 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物添加發煙硝酸(4.0 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物傾倒至冰水中且將水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚1:20至1:5作為溶離溶劑來純化，得到呈淡黃色固體狀之6-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(2.6 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H)。MS (ESI): m/z =310.0 $[M+1]^+$。

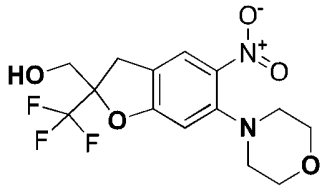
步驟F. 6-嗎啉基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯



將嗎啉(108 mg，1.25 mmol)、6-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸酯(350 mg，1.13 mmol)及碳酸銫(738 mg，2.26 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。添加水且將水相用乙酸乙酯(40 mL)萃取。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之6-嗎啉基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(400 mg，84%)。MS (ESI): m/z =377.1 $[M+1]^+$。

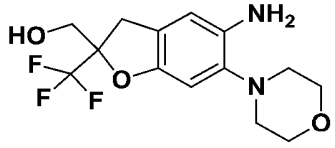
步驟G. (6-嗎啉基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)

甲醇



在0℃下向6-嗎啉基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-甲酸甲酯(400 mg，1.06 mmol)於四氫呋喃(20 mL)及乙醇(5 mL)中之混合物添加硼氫化鈉(121.19mg, 3.19mmol)及氯化鋰(134 mg，3.19 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。添加飽和氯化銨溶液及乙酸乙酯(50 mL)。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之(6-嗎啉基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(370 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): m/z =349.1 $[M+1]^+$。

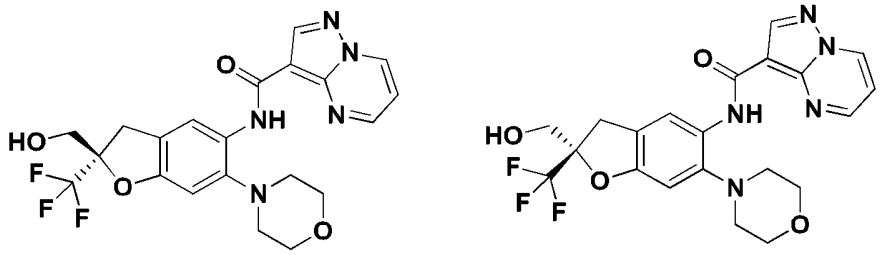
步驟H. (5-胺基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



將鈀/碳(60 mg，10% wt)及(6-嗎啉基-5-硝基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(370 mg，1.06 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈深色固體狀之(5-胺基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(50 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =319.1 $[M+1]^+$。

步驟I. (R)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-嗎啉

基-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



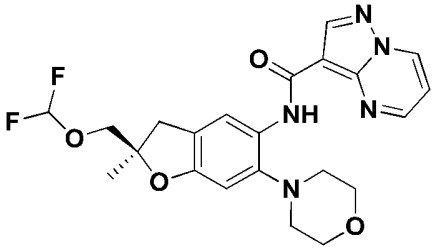
將[5-胺基-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-2-基]甲醇(310 mg，0.97 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(167 mg，1.02 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(558 mg，1.07 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(354 mg，2.92 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。添加水且將水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取。分離出有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(9:1)來純化，得到250 mg呈黃色固體狀之外消旋產物。產物藉由對掌性製備型SFC (管柱：OJ 4.6×250mm，5um (Decial)，移動相：CO_2/MeOH (0.2%氨之甲醇溶液)= 65/35)來解析，得到呈淡黃色固體狀之*N*-[(2R)-2-(羥基甲基)-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-2-(羥基甲基)-6-嗎啉基-2-(三氟甲基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(105 mg，22%) (100 mg，21%)，絕對立體化學任意分配。

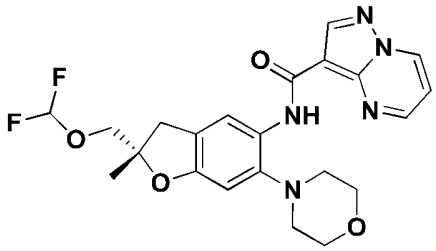
實例153，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.49 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.0, 6.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.92-2.89 (m, 4H)。MS (ESI):

m/z =464.2 $[M+1]^+$。

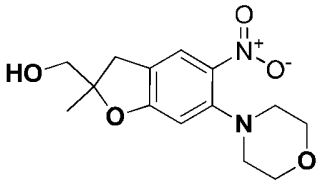
實例154，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.49 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.0, 6.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.92-2.89 (m, 4H)。MS (ESI): *m/z* =464.2 $[M+1]^+$。

實例155及156.(R)-*N*-(2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



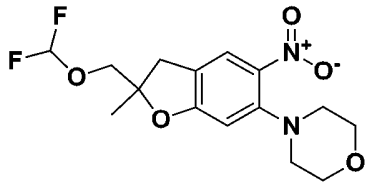


步驟A. (2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇



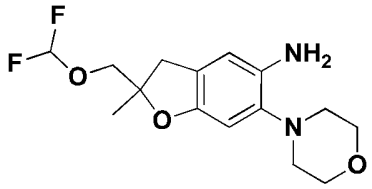
將嗎啉(230 mg，2.64 mmol)、(6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物3) (300 mg，1.32 mmol)及碳酸鉀(364 mg，2.64 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。添加水且將混合物用乙酸乙酯(40 mL)萃取。濃縮有機層，得到呈黃色油狀之(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(420 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =295.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 4-(2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉



在50℃下向(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(180 mg，0.61 mmol)及碘化酮(34 mg，0.24 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物添加二氟(氟磺醯基)乙酸(218 mg，1.22 mmol)。將混合物在50℃下攪拌1小時。將混合物濃縮且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(3:20來純化)，得到呈黃色油狀之4-(2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(70 mg，31%)。MS (ESI): *m/z* =345.1 $[M+1]^+$。

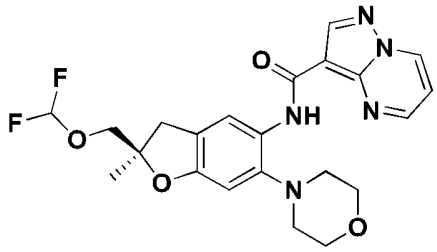
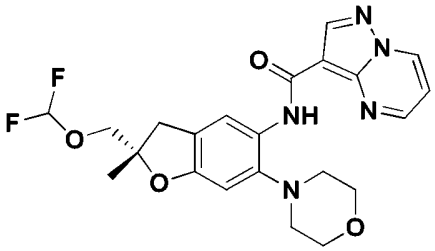
步驟C. 2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將鈀/碳(20 mg，10% wt)及4-(2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)嗎啉(70 mg，0.2 mmol)於甲醇(15 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈綠色油狀之2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(60 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =315.1$[M+1]^+$。

步驟D. (R)-*N*-(2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-((二氟甲氧基)

甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

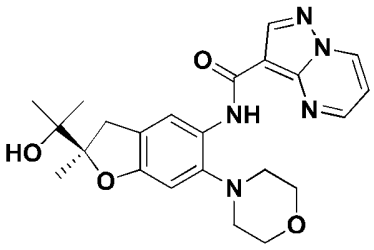
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(80mg，0.5mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(324mg, 0.62mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(150mg，1.24mmol)及2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(140mg，0.42mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。添加水且將水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取。有機層將用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(3:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-(羥基甲基)-2,7-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(140 mg，73%)。產物藉由對掌性製備型SFC (管柱：AD 20×250mm，5um (Dacel)，移動相：CO2/MEOH{0.5%氨(7M甲醇)}=70/30)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2R)-2-(二氟甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-2-(二氟甲氧基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(50mg，53%)(45mg，47%)，絕對立體化學任意分配。

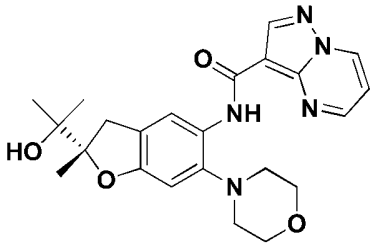
實例155， 峰1：^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 1.5, 6.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 75.2 Hz,

1H), 6.77 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.18 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.83-2.81 (m, 4H), 1.42 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =460.2[M+1]$^+$。

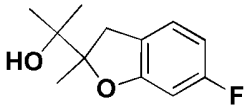
實例156， 峰2：^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 1.5, 6.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.18 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.83-2.81 (m, 4H), 1.42 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* =460.2[M+1]$^+$。

實例157及158.(R)-*N*-(2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





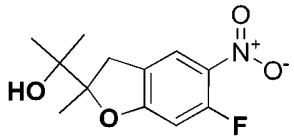
步驟A. 2-(6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇



在N_2氛圍下在-78℃下向6-氟-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-甲酸甲酯(877 mg，4.17 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(3 M乙醚溶液，4.17 mL，12.52 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時。混合物用飽和氯化銨溶液淬滅。添加乙酸乙酯(50 mL)。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈無色油狀之2-(6-氟-2-

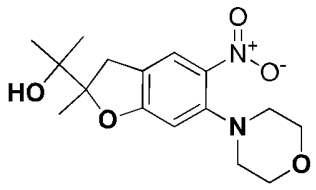
甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(800 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =193.1 $[M-17]^+$。

步驟B. 2-(6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇



向2-(6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(400 mg，1.9 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之混合物添加濃硝酸(60-70% wt，0.5 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物傾倒至冰水中且用二氯甲烷(30 mL)萃取。分離出有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法，乙酸乙酯:石油醚(1:4)作為溶離溶劑來純化，得到呈棕色油狀之2-(6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(320 mg，59%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (s, 6H)。

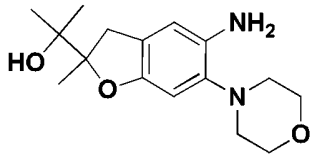
步驟C. 2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇



將嗎啉(218 mg，2.51 mmol)、2-(6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(320 mg，1.25 mmol)及碳酸鉀(346 mg，2.51 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。添加水且將水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇

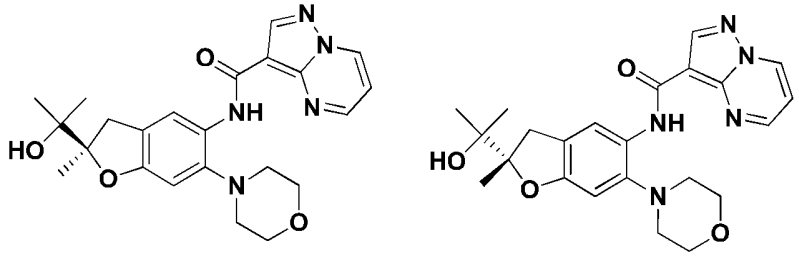
(318 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =323.2 $[M+1]^+$。

步驟D. 2-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇



將鈀/碳(100 mg，10% wt)及2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(300 mg，0.93 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌1小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈綠色油狀之2-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(280 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =293.2$[M+1]^+$。

步驟E. (R)-*N*-(2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(174 mg，1.07 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(695 mg，1.33 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(323mg，2.67mmol)及2-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(260 mg，0.89 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。粗反應物藉由製備型

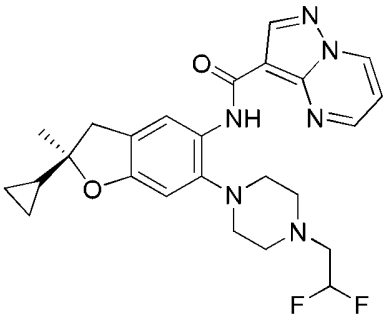
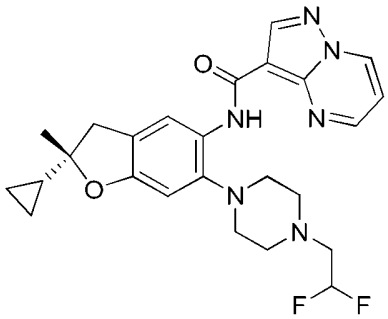
HPLC (Gilson 281，Xbridge 21.2×250mm c18，10um：A：乙腈，25-55%，B：10 M碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg)。產物藉由對掌性製備型SFC (管柱：AD 20×250mm，5um (Dacel)，移動相：CO2/MEOH{0.5% 氨(7M 甲醇)}=70/30)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2R)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(45mg，45%) (50mg，50%)，絕對立體化學任意分配。

實例157， 峰1：^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s. 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.83-2.81 (m, 4H), 2.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H)。MS (ESI): *m/z* =438.3[M+1]$^+$。

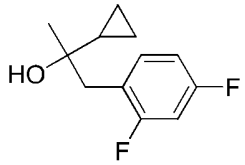
實例158， 峰2：^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s. 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.83-2.81 (m, 4H), 2.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H)。MS (ESI): *m/z* =438.3[M+1]$^+$。

實例159及160. (R)-*N*-(2-環丙基-6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-

2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-環丙基-6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

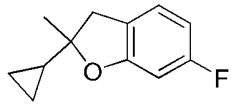



步驟A. 2-環丙基-1-(2,4-二氟苯基)丙-2-醇



在-78℃下在氮氣氛圍下向1-(2,4-二氟苯基)丙-2-酮(藉由與實例14步驟B類似之方法製備) (900.0 mg，5.29 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物逐滴添加溴化環丙基鎂(0.5 M四氫呋喃溶液，10.58 mL，5.29 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。反應藉由添加飽和氯化銨(20 mL)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)萃取兩次。將合併之有機層用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈淡黃色泡沫狀之2-環丙基-1-(2,4-二氟苯基)丙-2-醇(800.0 mg，68%)。MS (ESI): *m/z* = 195.1 $[M-17]^+$。

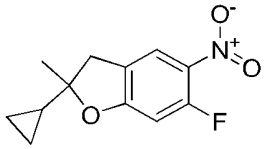
步驟B. 2-環丙基-6-氟-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃



將2-環丙基-1-(2,4-二氟苯基)丙-2-醇(600.0 mg，2.83 mmol)及第三丁氧基鉀(1268.9 mg，11.31 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物

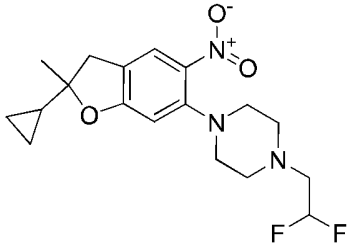
在65℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，添加水及乙酸乙酯(20 mL)。分離出有機層且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:10)作為溶離溶劑來純化，得到呈無色油狀之2-環丙基-6-氟-2-甲基-3H-苯并呋喃(460.0 mg，80%)。MS (ESI): *m/z* = 193.1 $[M+H]^+$。

步驟C. 2-環丙基-6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃



在0℃下向2-環丙基-6-氟-2-甲基-3H-苯并呋喃(460.0 mg，2.39 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中緩慢添加發煙硝酸(0.5 mL)且攪拌15分鐘。將混合物傾倒至冰水中且分離出有機層且經水合硫酸鈉乾燥。濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:15)作為溶離溶劑來純化，得到呈橙色固體狀之2-環丙基-6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(450.0 mg，75%)。MS (ESI): *m/z* = 238.1 $[M+1]^+$。

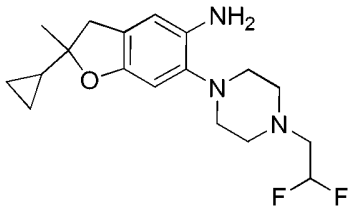
步驟D. 1-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-(2,2-二氟乙基)哌嗪



將2-環丙基-6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(220.0mg，0.93mmol)、1-(2,2-二氟乙基)哌嗪二鹽酸鹽(310.3mg，1.39mmol)及碳酸銫(906.5mg，2.78mmol)於乙腈(5mL)中之混合物在60℃下攪拌隔夜。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析法，

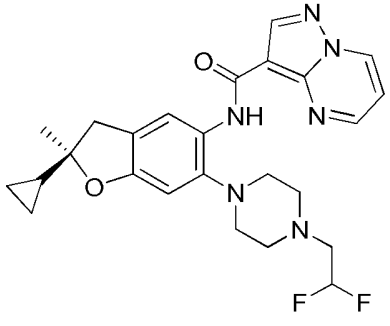
使用乙酸乙酯:石油醚(1:2)來純化，得到呈黃色固體狀之1-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-(2,2-二氟乙基)哌嗪(300.0 mg，84%)。MS (ESI): *m/z* = 368.2 $[M+1]^+$。

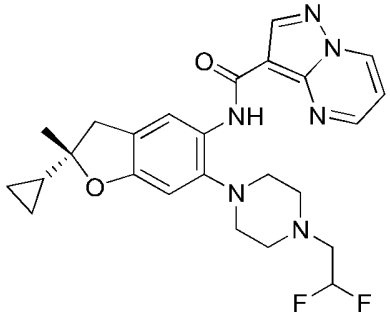
步驟E. 2-環丙基-6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將1-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-(2,2-二氟乙基)哌嗪(150.0 mg，0.41 mmol)及鈀/碳(15.0 mg，10 % wt)於甲醇(5 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌2小時。過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之2-環丙基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-胺(100.0 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 338.3 $[M+1]^+$。

步驟F. (R)-*N*-(2-環丙基-6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-環丙基-6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





將2-環丙基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-

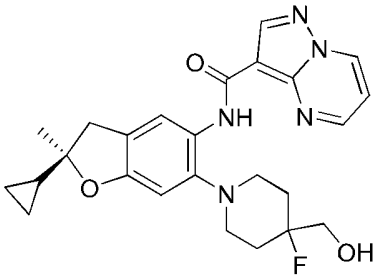
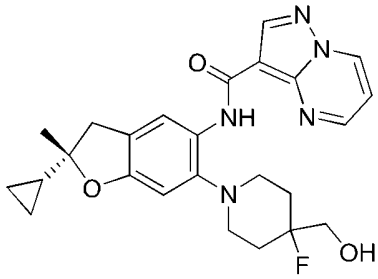
5-胺(240.0mg，0.71mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(370.9 mg，0.71mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(275.8 mg，2.13mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(116.0 mg，0.71 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水及乙酸乙酯(30 mL)且分離出有機層且經硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(10:1)來純化且接著藉由對掌性製備型HPLC (管柱：AS-H 20×250mm，5um (Dacel)，移動相：己烷(0.1%DEA)/乙醇(0.1%DEA)=80/20)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2R)-2-環丙基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-2-環丙基-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(40mg，12%) (55mg，16%)，絕對立體化學任意分配。

實例159，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.38 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.19 (tt, *J* = 4.0, 56.0 Hz,1H), 2.98 (q,*J* = 15.6, 32.0 Hz,2H),2.91-2.73 (m, 10H), 1.36 (s, 3H), 1.25-1.16 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 3H) 0.31-0.27(m, 1 H)。MS (ESI): m/z = 483.3[M+1]$^+$。

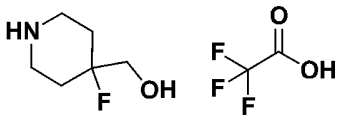
實例160，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.38 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.19 (tt, *J* = 4.0, 56.0 Hz,1H), 2.98 (q,*J* = 15.6, 32.0 Hz,2H),2.91-2.73 (m, 10H), 1.36 (s, 3H),

1.25-1.16 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 3H) 0.31-0.27(m, 1 H)。MS (ESI): m/z = 483.3[M+1]$^+$。

實例161及162. (R)-*N*-(2-環丙基-6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-環丙基-6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

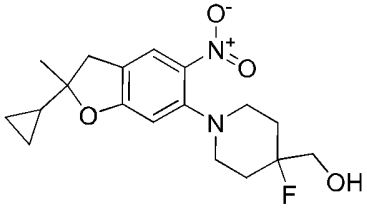



步驟A. (1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸鹽



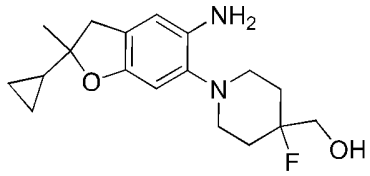
將4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg，1.29 mmol)於三氟乙酸(1 mL)及二氯甲烷(2 mL)中之混合物在20℃下攪拌1小時。混合物在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之(4-氟哌啶-4-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸鹽(300 mg，1.21 mmol，粗物質)，其未經純化直接用於下一步。MS (ESI):*m/z* = 134.1 [M+1]$^+$。

步驟B. (1-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇



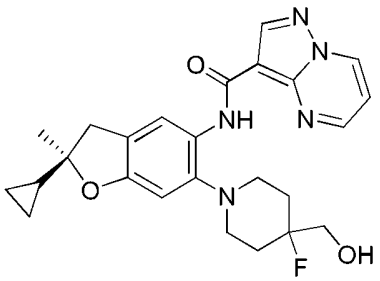
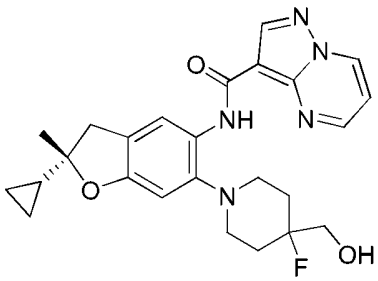
將2-環丙基-6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(實例159及160，步驟C) (110.0 mg，0.46 mmol)、(4-氟-4-哌啶基)甲醇及碳酸鉀(192.3 mg，1.39 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物且真空濃縮濾液且殘餘物經矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:5)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之[1-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-氟-4-哌啶基]甲醇(130.0 mg，76%)。MS (ESI): *m/z* = 351.2 $[M+1]^+$。

步驟F. (1-(5-胺基-2-環丙基-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-4-氟哌啶-4-基)甲醇



將[1-(2-環丙基-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-氟-4-哌啶基]甲醇(130.0 mg，0.37mmol)及鈀/碳(13 mg，10 % wt)於甲醇(5mL)中之混合物在氫氣氛圍下在25℃下攪拌1小時。過濾後，在減壓下濃縮濾液，得到呈無色油狀之[1-(5-胺基-2-環丙基-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-氟-4-哌啶基]甲醇(100.0 mg，粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 321.2 $[M+1]^+$。

步驟G. (R)-*N*-(2-環丙基-6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-*N*-(2-環丙基-6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

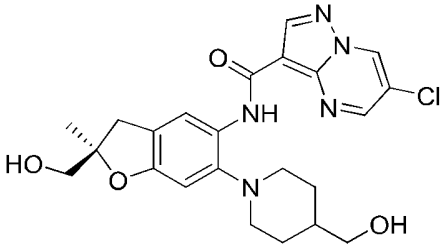
將[1-(5-胺基-2-環丙基-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-氟-4-哌啶基]甲醇(100.0mg，0.3100mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(56.7 mg，0.31 mmol)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(162.7 mg，0.31 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(121.0 mg，0.94 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水及乙酸乙酯(30 mL)且分離出有機層。將有機層用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾後，將混合物濃縮且藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(10:1)來純化且藉由對掌性製備型HPLC (管柱CE-4，移動相：正己烷(0.1%DEA):EtOH (0.1%DEA)=70:30，流速：50 mL/分鐘)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2S)-2-環丙基-6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2R)-2-環丙基-6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(36.0 mg，25%；25.0 mg，17%)，絕對立體化學任意分配。

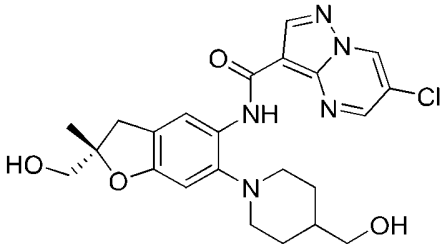
實例161，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 1.6,7.2 Hz, 1H), 8.88 (dd, *J* = 1.2,4.0 Hz, 1H),8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H),7.33 (dd, *J* = 4.0, 7.2 Hz, 1H),6.68 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.0 Hz,1H), 3.53 (dd,*J* = 6.0, 18.0 Hz,2H),2.99 (q,*J* = 16.0, 31.6 Hz,2H),2.92-2.78 (m, 4H),2.15-1.95 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 2H),1.37 (s, 3H),1.27-1.16 (m, 1H), 0.46-0.36 (m, 3H) 0.33-0.26(m, 1 H)。MS (ESI):

m/z = 466.2[M+1]$^+$。

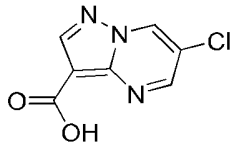
實例162， 峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 1.6,7.2 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 1.2,4.0 Hz, 1H),8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H),7.33 (dd, J = 4.4, 7.2 Hz, 1H),6.68 (s, 1H), 5.15 (t, J = 6.0 Hz,1H), 3.52 (dd,J = 6.0, 18.0 Hz, 2H), 2.99 (q,J = 16.0, 31.6 Hz,2H),2.92-2.78 (m, 4H), 2.14-1.94 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.27-1.17 (m, 1H), 0.46-0.36 (m, 3H) 0.33-0.26 (m, 1 H)。MS (ESI): m/z = 466.2[M+1]$^+$。

實例163及164. (R)-6-氯-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-6-氯-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



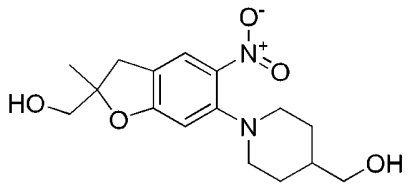


步驟A. 6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



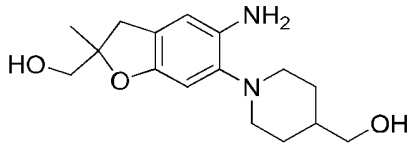
將5-胺基-1H-吡唑-4-甲酸(100.0 mg，0.79 mmol)及2-氯丙二醛(84.0 mg，0.79 mmol)於乙酸(1 mL)及0.3 mL乙醇中之混合物在60℃下攪拌2小時。過濾後，將濕餅用甲醇洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體狀之6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(80 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* =179.9 [M-17]$^+$。

步驟B. [1-[2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲醇



將(6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物3) (285 mg，1.22 mmol)及4-哌啶基甲醇(211 mg，1.83 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在20℃下攪拌2小時。在減壓下移除溶劑且殘餘物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1至2:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色油狀之[1-[2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲醇(360 mg，91%)。MS (ESI): *m/z* = 323.1 $[M+1]^+$。

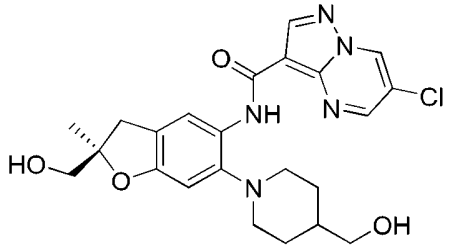
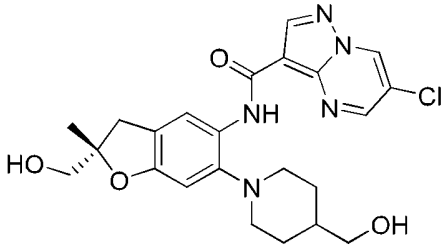
步驟C. [1-[5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲醇



將[1-[2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲醇(120 mg，0.37 mmol)及鈀/碳(20 mg，10%wt)於甲醇(10 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在20℃下攪拌2小時。過濾且在減壓下濃縮後，得到呈棕色固體狀之[1-[5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲醇(87 mg)，其未經進一步純化直接用於下一步。MS (ESI): *m/z* = 293.2 $[M+1]^+$。

步驟D. (R)-6-氯-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-6-氯-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃

-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

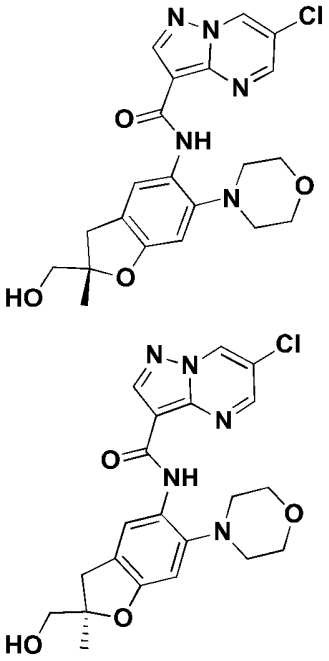
將[1-[5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-6-基]-4-哌啶基]甲醇(87 mg，0.30 mmol)、6-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(70 mg，0.36 mmol)、六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓(170 mg，0.45 mmol)及二異丙基乙胺(115 mg，0.89 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物在20℃下攪拌2小時。混合物藉由矽膠層析法，使用乙酸乙酯:石油醚(1:1至2:1)作為溶離溶劑來純化，得到呈黃色固體狀之6-氯-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(120 mg，81%)。產物藉由對掌性SFC (SFC-80 (Thar，Waters)，AD 20×250mm，5um (Dacel)，移動相：CO2/MEOH{0.5%氨(7M甲醇)}= 60/40)來解析，得到呈黃色固體狀之(S)-6-氯-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-6-氯-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(43.1 mg，72%) (28.9 mg，48%)，絕對立體化學任意分配。

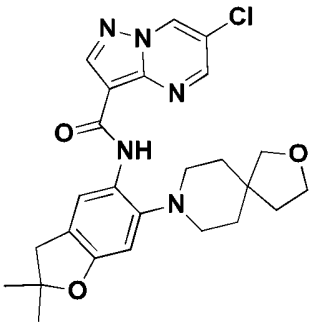
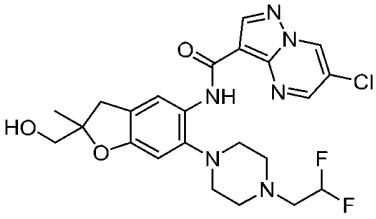
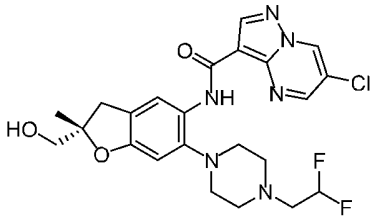
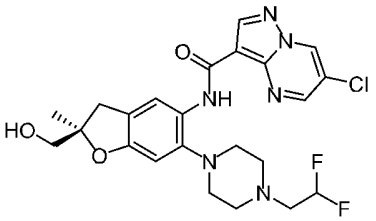
實例163，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 9.81-9.80 (m, 1H), 8.98-8.97 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.66-2.60

(m, 2H), 1.67-1.63 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 472.2 $[M+1]^+$。

實例164，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.39 (s, 1H), 9.81 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* =2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 472.2 $[M+1]^+$。

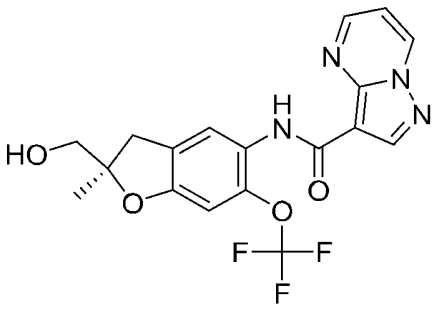
表5. 以類似於實例163及164之方式，製得以下實例：

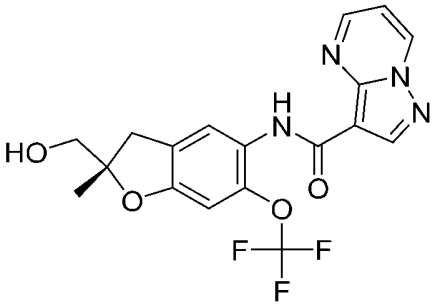
實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
165 **166**	(*S*)-6-氯-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-6-氯-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例165，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.33 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =444.1 $[M+1]^+$。 實例166，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.33 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.95-3.93 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* =15.2 Hz, 1H), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.46 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =444.1 $[M+1]^+$。

167	6-氯-N-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.86-2.84 (m, 4H), 1.85 (t , *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.81 (m, 4H), 1.48 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =482.1 $[M+1]^+$。
168	*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.20 (tt, *J* = 56.0, 4.4 Hz, 1H) , 5.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 11H), 1.33 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 507.0 $[M+H]^+$。
169 及 170	(*S*)-6- 氯 -*N*-(6-(4-(2,2- 二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-6- 氯 -*N*-(6-(4-(2,2- 二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)	 	**實例169**，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.15-5.80 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.25 - 3.23 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 11H), 1.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 507.2 $[M+H]^+$。 **實例170**，峰2：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.15-5.80 (m, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 3.25 - 3.23 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 11H), 2.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H)。

			LCMS (ESI): m/*z* = 507.2 $[M+H]^+$。

實例171及172. *(R)*-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





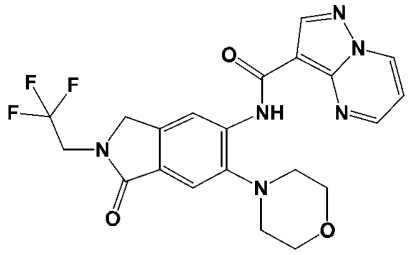
標題化合物以類似於實例70之方式製備，得到*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，其經由對掌性SFC來解析，得到呈淡黃色固體狀之*N*-[(2*R*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(73.9 mg，38.1%產率)及*N*-[(2*S*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(三氟甲氧基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(73.4mg，37.9%產率)。基於峰溶離任意分配立體化學。

實例171，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6): δ 10.23(s, 1H), 9.40 (dd,J=1.6,7.2Hz, 1H), 8.83 (dd,J=1.6,4.4Hz, 1H),8.72(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.34(dd,J=4.4,7.2Hz,, 1H), 6.86(s, 1H) , 5.11(t, J =5.6 Hz,

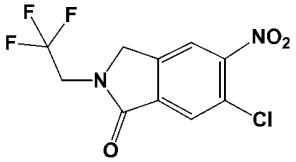
1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.28(d,J=16.4Hz, 1H), 2.92(d,J=16.4Hz,1H), 1.37(s, 3H)。^{19}F NMR (400 MHz,DMSO-*d6*) δ -57.24(s, 3F)。MS (ESI): *m/z* = 409.1 $[M+1]^+$。

實例172，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6): δ 10.23(s, 1H), 9.40 (dd,J=1.6,6.8Hz, 1H), 8.83 (dd,J=1.6,4.0Hz, 1H),8.72(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.34(dd,J=4.0,6.8Hz,, 1H), 6.85(s, 1H) , 5.11(t, J =5.6 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.28(d,J=16.4Hz, 1H), 2.92(d,J=16.4Hz,1H), 1.37(s, 3H)。^{19}F NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ -57.24(s, 3F)。MS (ESI): *m/z* = 409.1 $[M+1]^+$。

實例173. *N*-[6-嗎啉基-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

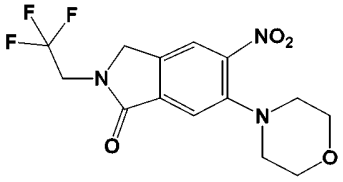


步驟A. 6-氯-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮



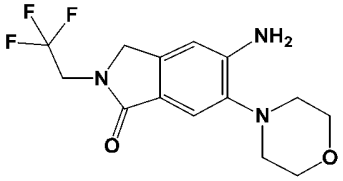
向含2-(溴甲基)-5-氯-4-硝基-苯甲酸甲酯(製備5，WO 2013079505 (150 mg，0.49 mmol))之甲醇(5 ml)添加三乙胺(0.081 ml，0.58 mmol)及2,2,2-三氟乙胺(0.047 ml，0.58 mmol)。將反應加熱至70℃，歷時18小時，濃縮且藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-20%甲醇*:二氯甲烷)來純化，得到6-氯-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮(90 mg，63%)。LCMS (ESI) m/z:295.0 [M+H]+。

步驟B. 6-嗎啉基-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮



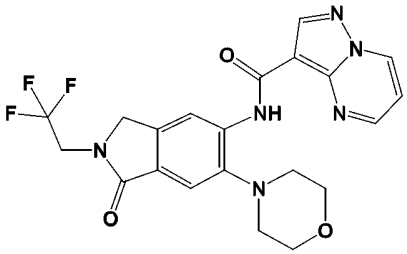
將6-氯-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮(90 mg，0.31 mmol)、嗎啉(0.032 ml, 0.37 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.100 ml, 0.61 mmol)於二甲亞碸(1.5 ml)中之溶液在80℃下加熱18小時。使反應冷卻至室溫，接著用水稀釋且用乙酸異丙酯(3次)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-20%甲醇*:二氯甲烷)來純化，得到6-嗎啉基-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮(87 mg，82%)。LCMS (ESI) m/z:346.0 [M+H]+。

步驟C. 5-胺基-6-嗎啉基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮



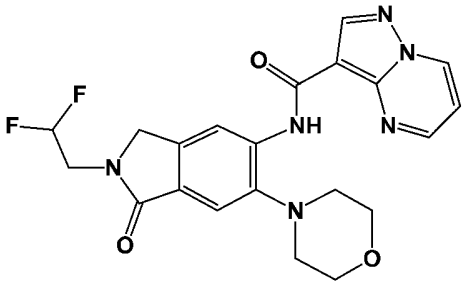
向6-嗎啉基-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮(60 mg，0.17 mmol)於乙醇(3.5 ml)及水(1.0 ml)中之溶液中添加鐵(48 mg，0.87 mmol)及氯化銨(37 mg，0.69 mmol)。將反應混合物加熱至50℃，歷時6小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著經矽藻土過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-20%甲醇:*二氯甲烷)來純化，得到5-胺基-6-嗎啉基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮(40 mg，73%)。LCMS (ESI) m/z:316.0 [M+H]+。

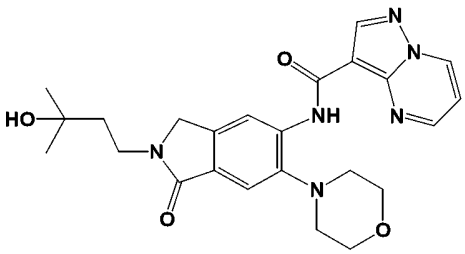
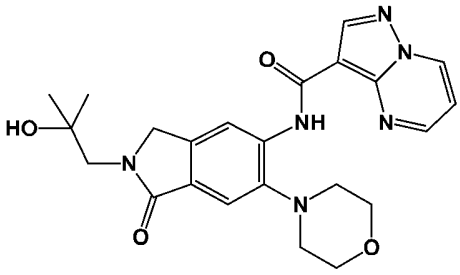
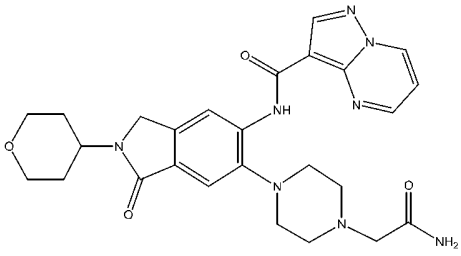
步驟D. N-[6-嗎啉基-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

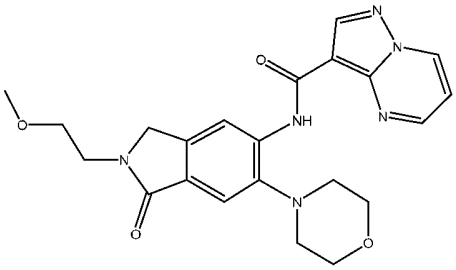
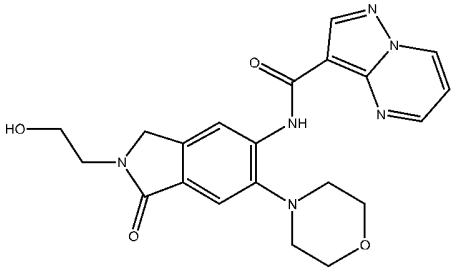
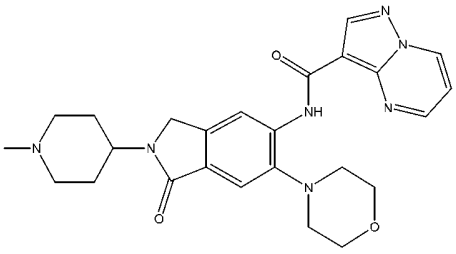
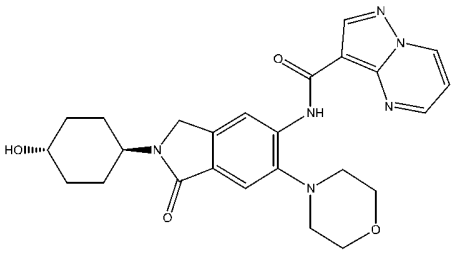


向5-胺基-6-嗎啉基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-1-酮(50 mg，0.16 mmol)及吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(60 mg，0.32 mmol)於1,2-二氯乙烷(2.00 ml)中之溶液中添加三乙胺(0.090 ml，0.63 mmol)。將反應混合物在70℃下攪拌18小時。將反應用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-20%甲醇*:二氯甲烷)、接著逆相HPLC來純化，得到N-[6-嗎啉基-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(14 mg，19%)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.38 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.93 (t, J = 4.5 Hz, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 461.1 [M+H]+。

表6. 以類似於實例173之方式，製得以下實例：

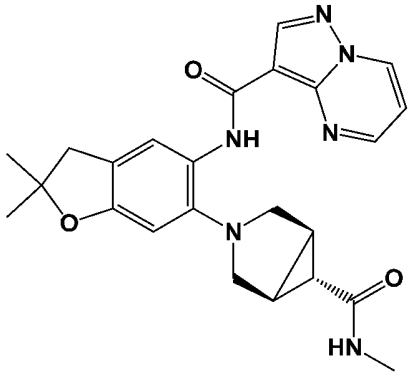
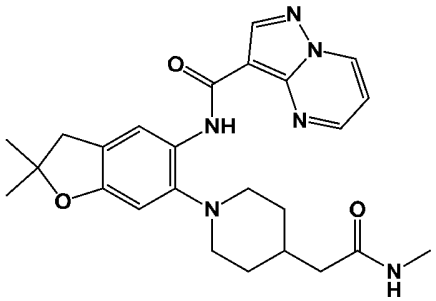
實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
174	*N*-[2-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.29 (tt, J = 55.2, 3.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.09 - 3.76 (m, 6H), 3.01 - 2.84 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z:

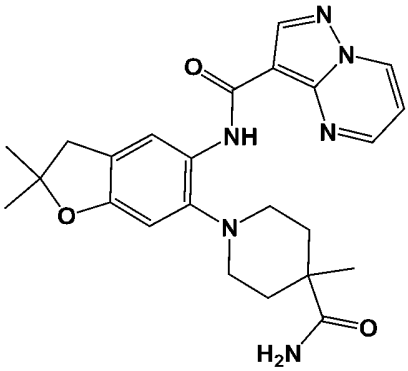
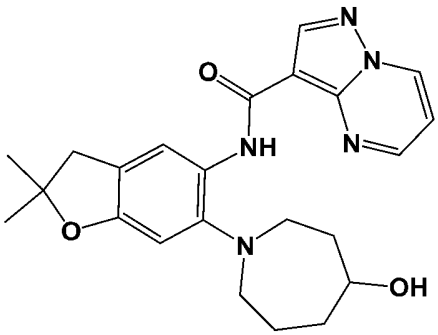
			443.1 [M+H]+。
175	*N*-[2-(3-羥基-3-甲基-丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 465.2 [M+H]+。
176	*N*-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 4H), 1.11 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 451.2 [M+H]+
177	*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-1-側氧基-2-四氫哌喃-4-基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.03 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.95 (dd, J = 5.5, 3.5 Hz, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 4H), 1.83 (qd, J = 12.3, 4.5 Hz, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H)。LCMS

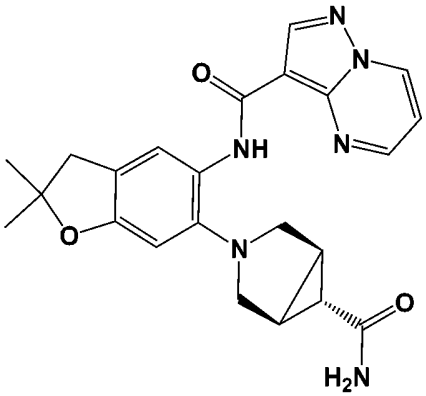
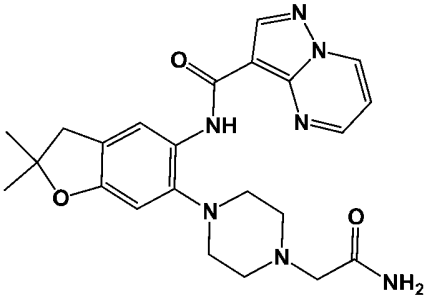
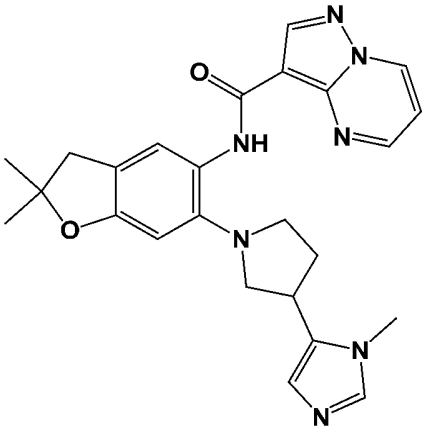
			(ESI) m/z: 519.2 [M+H]+
178	*N*-[2-(2-甲氧基乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 4H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.56 (td, J = 5.4, 0.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 437.2 [M+H]+
179	*N*-[2-(2-羥基乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		LCMS (ESI) m/z: 423.1 [M+H]+
180	*N*-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 5H), 2.96 - 2.82 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (td, J = 11.9, 2.3 Hz, 2H), 1.81 (qd, J = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 476.2 [M+H]+
181	*N*-[2-(4-羥基環己基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0,

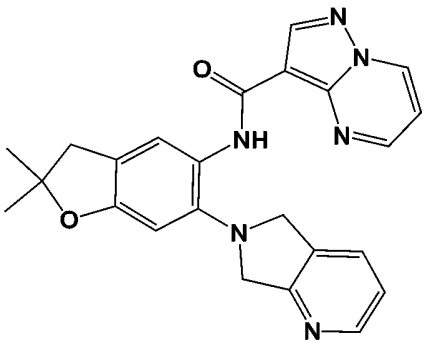
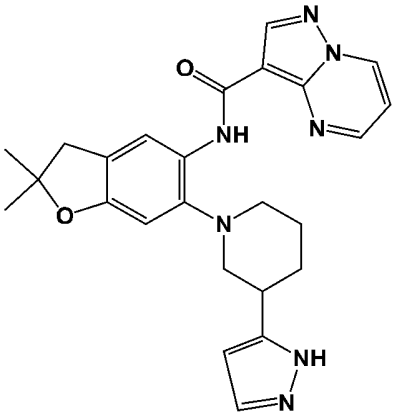
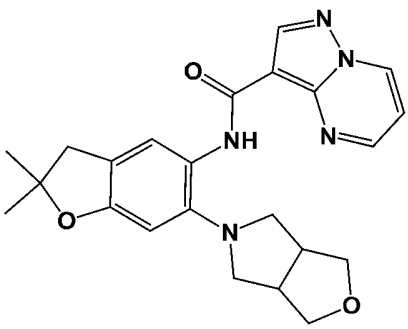
			4.2 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 5H), 3.42 (dd, J = 10.5, 4.7 Hz, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 4H), 1.91 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.39 - 1.25 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 477.2 [M+H]+

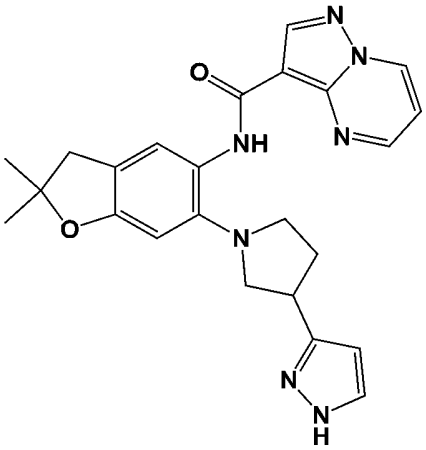
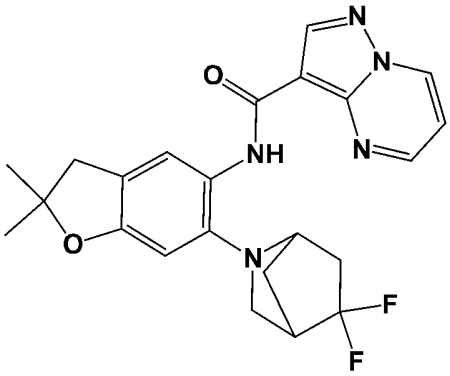
表7. 以類似於實例4之方式，製得以下實例：

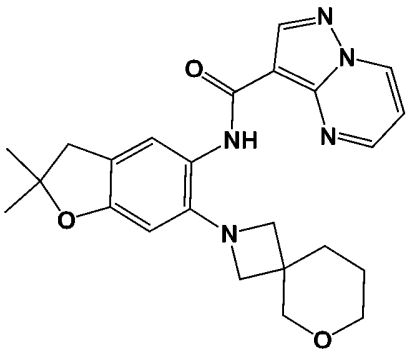
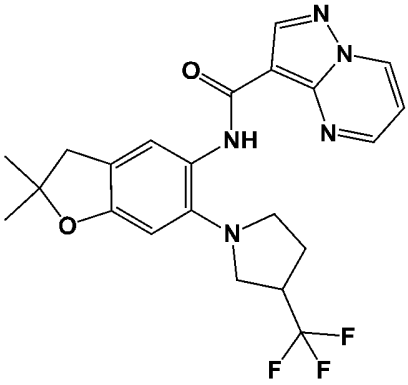
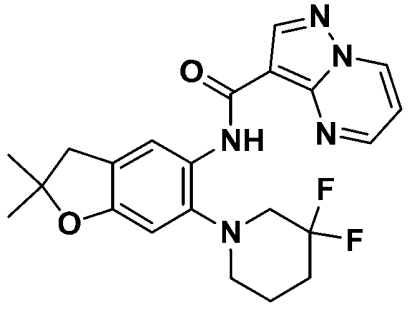
實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
182	*N*-[2,2-二甲基-6-[(1S,5R)-6-(甲基胺甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.17 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.40 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 447.2 [M+H]+。
183	*N*-[2,2-二甲基-6-[4-[2-(甲基胺基)-2-側氧基-乙基]-1-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 5H), 2.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.69 (d, *J* = 12.1 Hz,

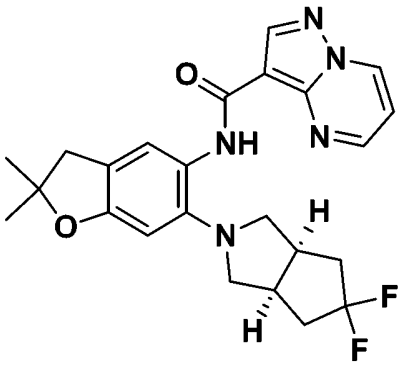
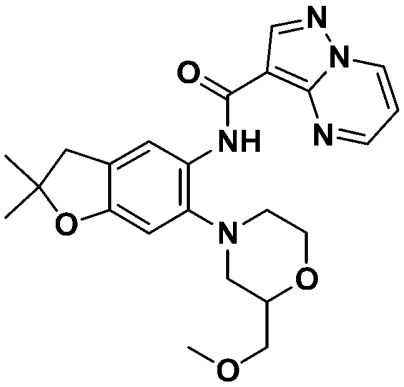
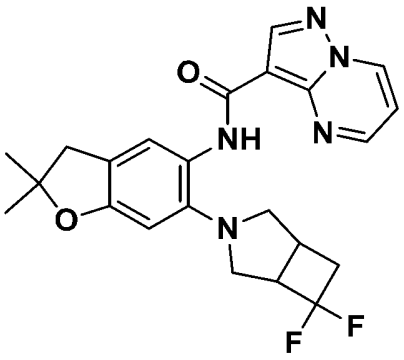
			2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 463.3 [M+H]+。
184	*N*-[6-(4-胺甲醯基-4-甲基-1-哌啶基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.21 (s, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 449.2 [M+H]+。
185	*N*-[6-(4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.03 - 2.80 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.57 (m, 2H), 1.40 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 422.2 [M+H]+。

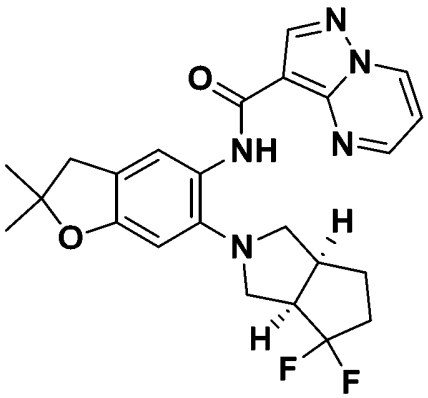
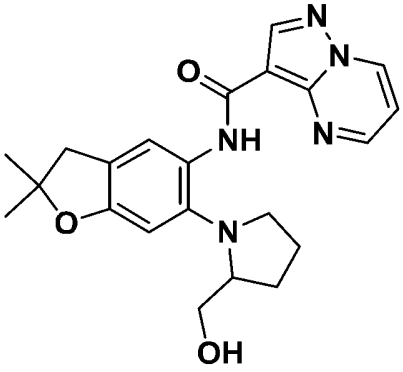
186	*N*-[6-[(1*S*,5*R*)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.98 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.90 m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 433.2 [M+H]+。
187	*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 29.3 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.01 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.73 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 450.2 [M+H]+。
188	*N*-[2,2-二甲基-6-[3-(3-甲基咪唑-4-基)吡咯啶-1-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.1, 0.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI)

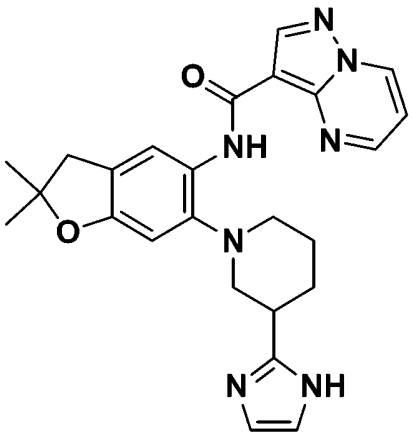
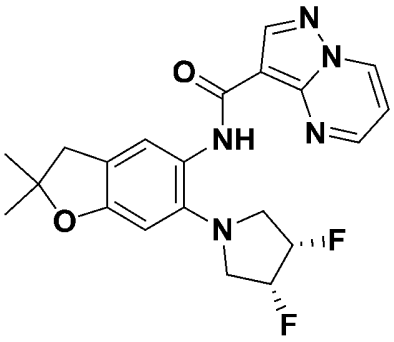
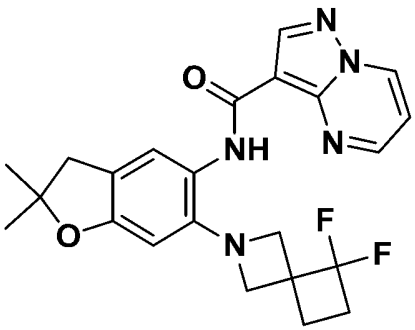
			m/z: 458.2 [M+H]+。
189	*N*-[6-(5,7-二氫吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.29 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (ddt, *J* = 5.0, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 427.2 [M+H]+。
190	*N*-[2,2-二甲基-6-[3-(1H-吡唑-5-基)-1-哌啶基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 458.2 [M+H]+。
191	*N*-[6-(1,3,3a,4,6,6a-六氫呋喃并[3,4-c]吡咯-5-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H),

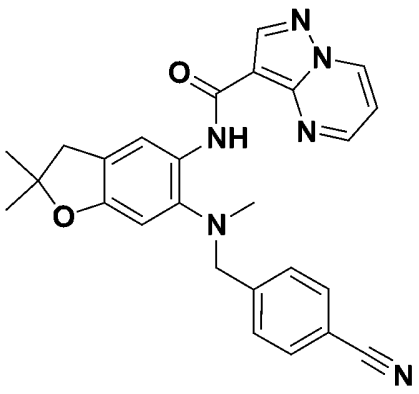
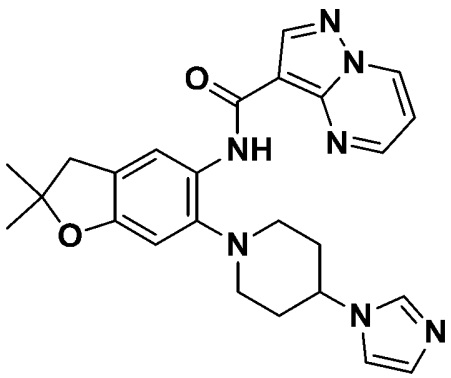
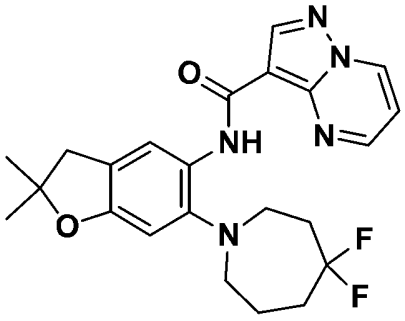
			3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.98 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.73 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 420.2 [M+H]+。
192	*N*-[2,2-二甲基-6-[3-(1H-吡唑-3-基)吡咯啶-1-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 12.52 (d, *J* = 70.2 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 444.2 [M+H]+。
193	*N*-[6-(5,5-二氟-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 440.2 [M+H]+。

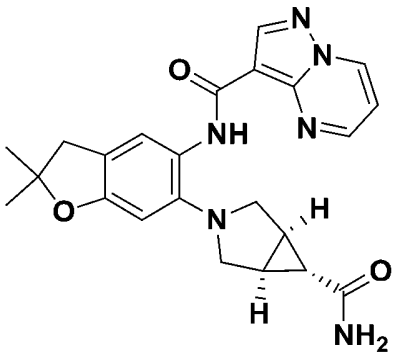
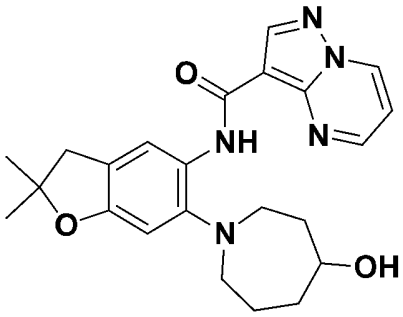
194	*N*-[2,2-二甲基-6-(6-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.87 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 2.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 8H)。LCMS (ESI) m/z: 434.2 [M+H]+。
195	*N*-[2,2-二甲基-6-[3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 3H), 2.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 446.2 [M+H]+。
196	*N*-(6-(3,3-二氟哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 - 8.18 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。(ESI): *m/z* =

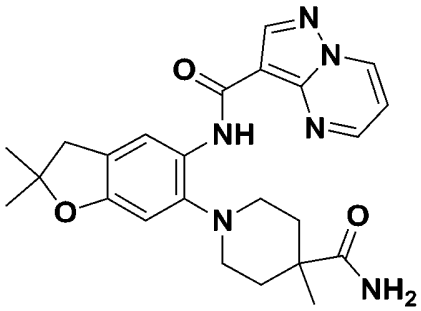
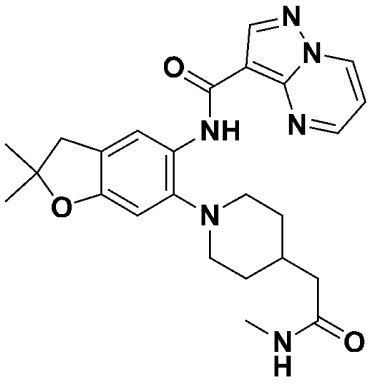
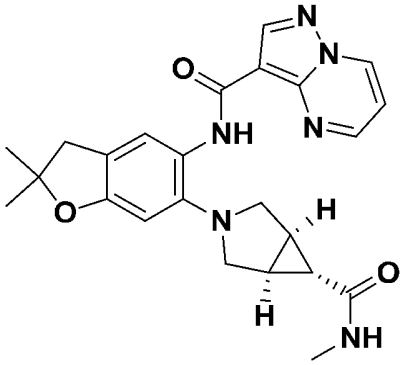
			428.2 $[M+1]^+$。
197	*N*-(6-((3a*R*,6a*S*)-5,5-二氟六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 1.83 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 454.2 $[M+1]^+$。
198	*N*-(6-(2-(甲氧基甲基)嗎啉基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.02 - 3.77 (m, 3H), 3.45 - 3.27 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 438.2 $[M+1]^+$。
199	*N*-(6-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.2.0]庚烷-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.44 - 3.20 (m, 3H), 3.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.84 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.53 (m, 3H), 1.42 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 440.2

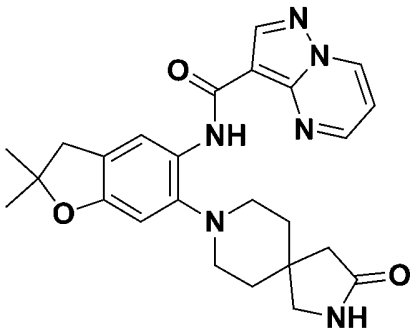
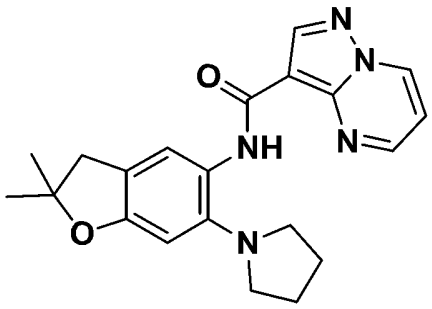
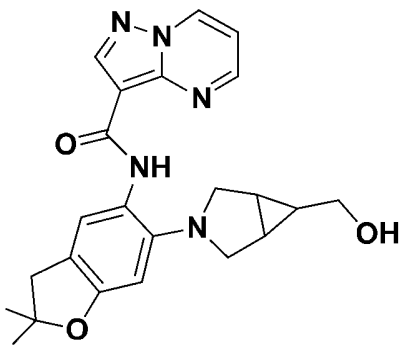
			$[M+1]^+$。
200	*N*-(6-((3a*R*,6a*S*)-4,4-二氟六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.95 - 2.77 (m, 4H), 2.47 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 454.2 $[M+1]^+$。
201	*N*-(6-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 3.39 - 3.10 (m, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.77 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 408.2 $[M+1]^+$。

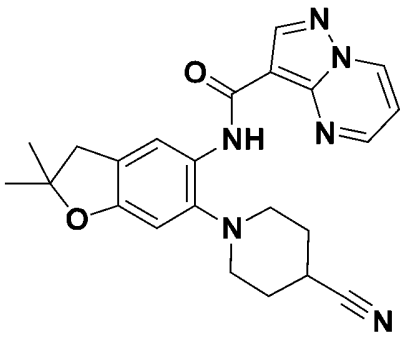
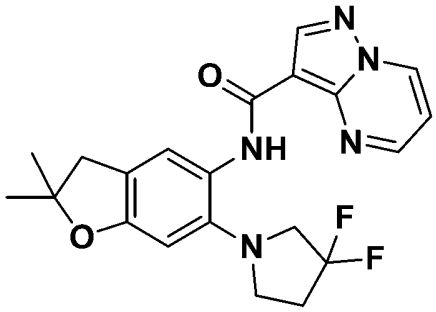
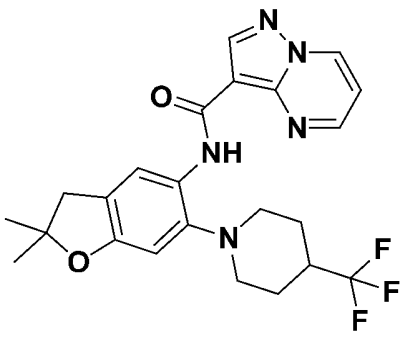
202	*N*-(6-(3-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 1H), 3.16 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.65 (td, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 3.7 Hz, 6H)。(ESI): *m/z* = 458.2 $[M+1]^+$。
203	*N*-(6-((3*R*,4*S*)-3,4-二氟吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 3.67 - 3.46 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 414.2 $[M+1]^+$。
204	*N*-(6-(5,5-二氟-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.68 (d, *J* =

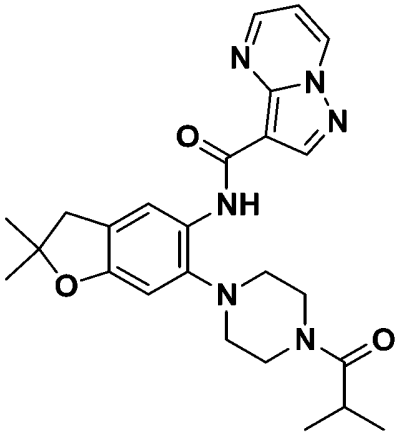
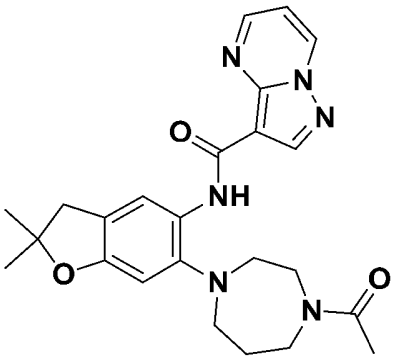
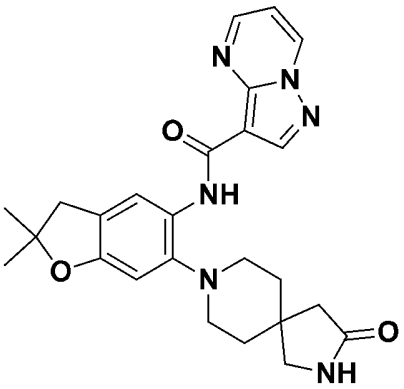
			8.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 1.93 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H)。(ESI): *m/z* = 440.2 $[M+1]^+$。
205	*N*-(6-((4-氰基苯甲基)(甲基)胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 1H), 7.87 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.40 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 453.2 $[M+1]^+$。
206	*N*-(6-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.33 - 4.11 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 458.2 $[M+1]^+$。
207	*N*-(6-(4,4-二氟氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.11 - 3.02 (m,

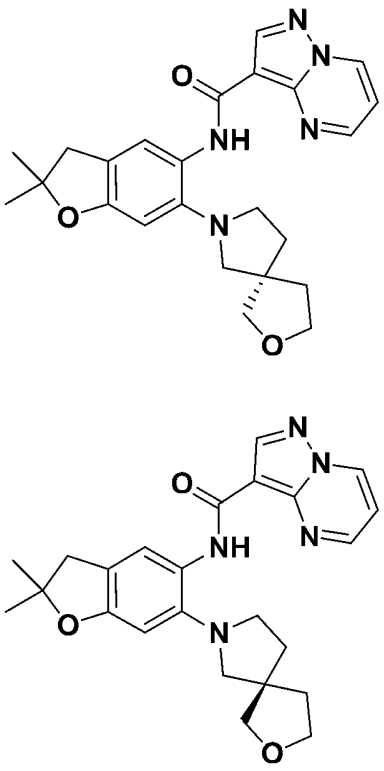
			2H), 2.99 (s, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.55 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.20 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.41 (s, 6H) ◦ (ESI): *m/z* = 442.2 $[M+1]^+$ ◦
208	*N*-(6-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環 [3.1.0] 己烷-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.98 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.20 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.41 (s, 6H) ◦ (ESI): *m/z* = 433.2 $[M+1]^+$ ◦
209	*N*-(6-(4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 4H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H) ◦ (ESI): *m/z* = 422.2 $[M+1]^+$ ◦

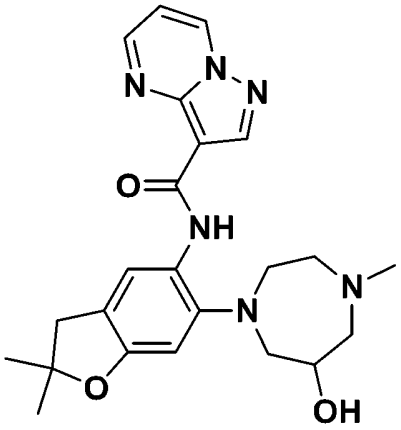
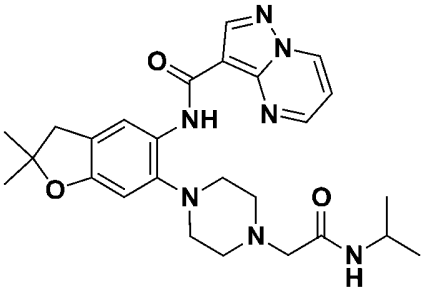
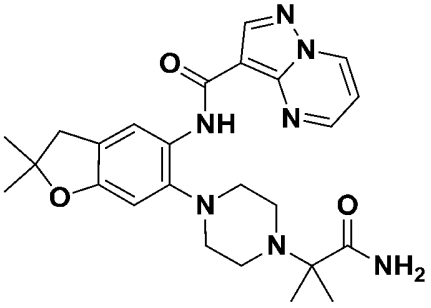
210	*N*-(6-(4-胺甲醯基-4-甲基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.21 (s, 3H)。(ESI): m/z = 449.2 $[M+1]^+$。
211	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(甲基胺基)-2-側氧基乙基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 - 8.26 (m, 1H), 7.78 (q, J = 5.5, 5.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.58 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 1H), 1.69 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (s, 6H)。(ESI): m/z = 463.3 $[M+1]^+$。
212	*N*-(2,2-二甲基-6-((1*R*,5*S*,6*r*)-6-(甲基胺甲醯基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 - 7.90 (m, 1H), 7.73 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.40 (d, J = 9.2 Hz, 2H),

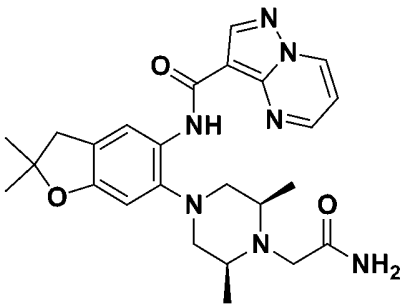
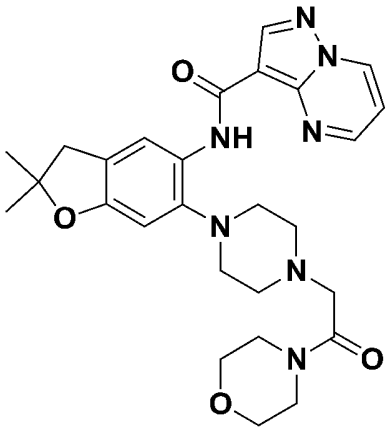
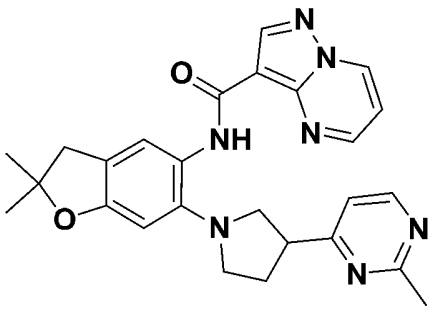
			3.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.17 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.40 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 447.2 $[M+1]^+$。
213	*N*-(2,2-二甲基-6-(3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 1.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.41 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 461.2 $[M+1]^+$。
214	*N*-(2,2-二甲基-6-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz,1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 1.98 -1.86 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 378.2 $[M+1]^+$。
215	*N*-(6-(6-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.33 (m,

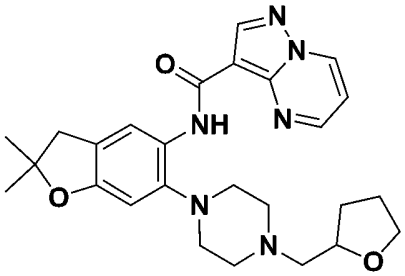
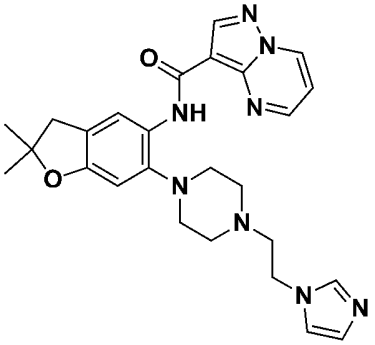
			2H), 3.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 420.2 $[M+1]^+$。
216	*N*-(6-(4-氰基哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 417.2 $[M+1]^+$。
217	*N*-(6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.48 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 414.1 $[M+1]^+$。
218	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 5H),

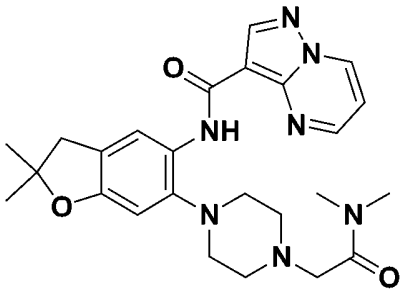
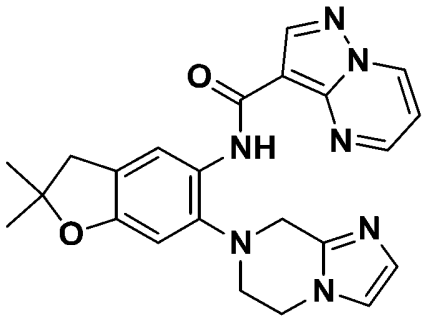
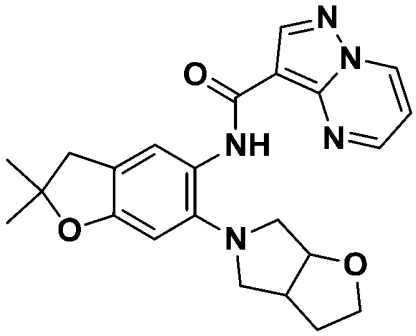
			2.72 (m, 2H), 1.98 - 1.77 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 460.2 $[M+1]^+$。
219	*N*-(6-(4-異丁醯基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.91 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.78 (m, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。MS (ESI): m/z = 463.2 $[M+1]^+$。
220	*N*-(6-(4-乙醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.36 (dt, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.33 - 8.19 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.0, 4.2, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 20.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 4H), 3.06 - 2.98 (m, 3H), 2.94 (m, 3H), 1.99 (m, 5H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 449.2 $[M+1]^+$。
221	*N*-(2,2-二甲基-6-(3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz,1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.05 - 2.95 (s,

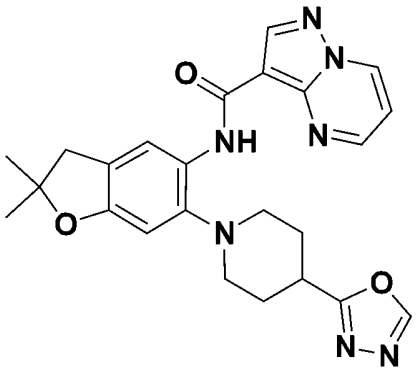
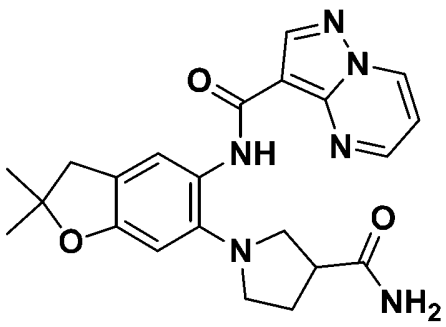
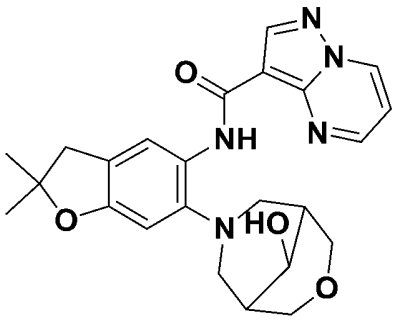
			2H), 2.84 - 2.70 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 461.2 $[M+1]^+$。
222及223	(*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(2-氧雜-7-氮雜螺[4.4]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(立體化學任意分配)		**實例222**，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.97 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =434 $[M+1]^+$。 **實例223**，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.97 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =434 $[M+1]^+$。

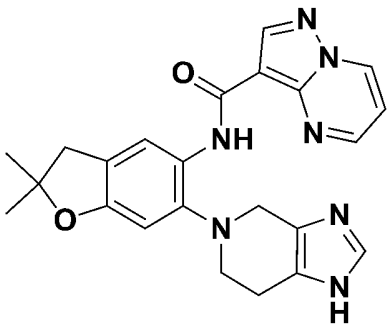
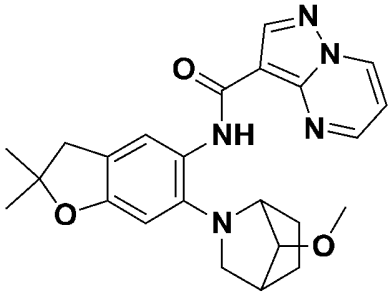
224	*N*-[6-(6-羥基-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 30.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.63 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.41 (td, *J* = 14.8, 14.4, 6.1 Hz, 3H), 3.29 (dd, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.11 (dd, *J* = 13.4, 3.5 Hz, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.35 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =437.3 $[M+1]^+$。
225	*N*-(6-(4-(2-(異丙胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.98 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 4H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.72 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。(ESI): *m/z* = 492.2 $[M+1]^+$。
226	*N*-(6-(4-(1-胺基-2-甲基-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*6) δ 10.34 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.00

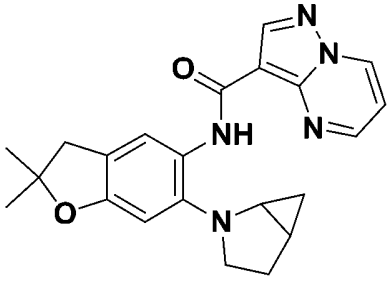
			(s, 2H), 2.86 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.67 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.15 (s, 6H)。(ESI): m/z = 478.2 $[M+1]^+$
227	*N*-(6-((3*R*,5*S*)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		(ESI): m/z = 478.2 $[M+1]^+$。
228	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-嗎啉基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.57 (d, J = 22.3 Hz, 7H), 3.45 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.82 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.70 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 2.54 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 6H)。(ESI): m/z = 520.2 $[M+1]^+$。
229	*N*-(2,2-二甲基-6-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)吡咯啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.64 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 3.36 - 3.13 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H),

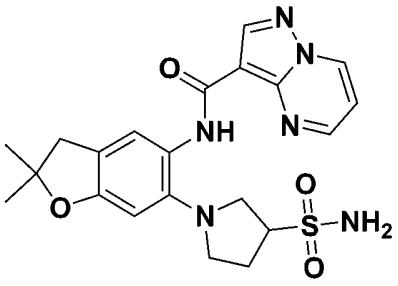
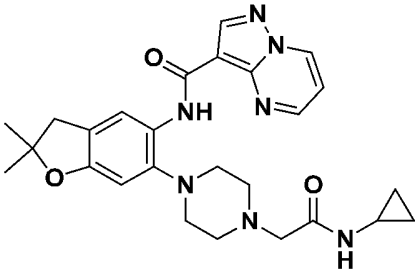
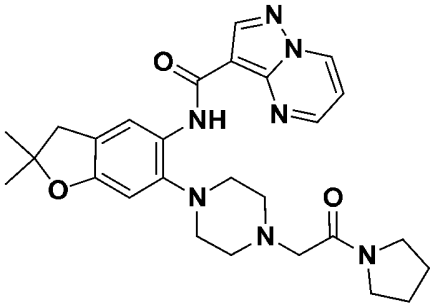
			1.42 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 470.2 $[M+1]^+$。
230	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((四氫呋喃-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.61 (td, *J* = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 6H), 2.66 (s, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 477.2 $[M+1]^+$。
231	*N*-(6-(4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.82 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.74 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 5H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 487.2 $[M+1]^+$。

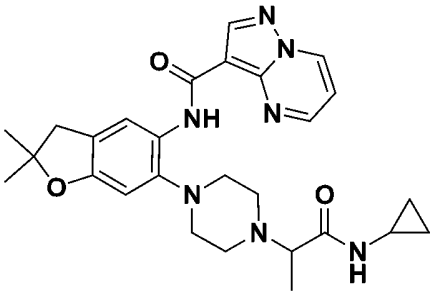
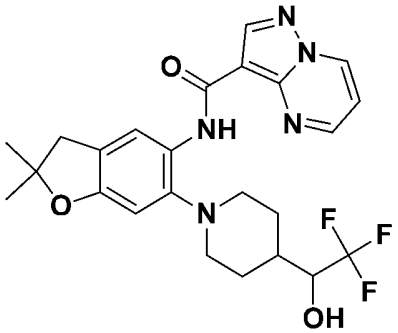
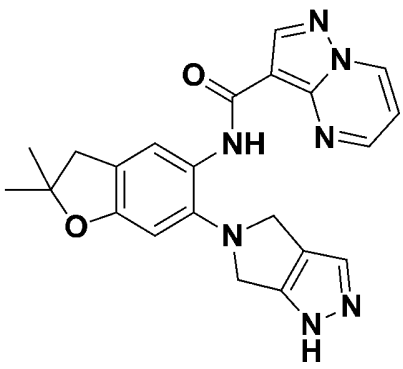
232	*N*-(6-(4-(2-(二甲胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.99 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 7H), 2.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 478.2 $[M+1]^+$。
233	*N*-(6-(5,6-二氫咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 9.28 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 430.2 $[M+1]^+$。
234	*N*-(6-(六氫-5H-呋喃并[2,3-c]吡咯-5-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.57 (ddd, *J* = 8.0, 5.9, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.90 (dq, *J* = 12.2, 7.6 Hz, 1H), 1.74 -

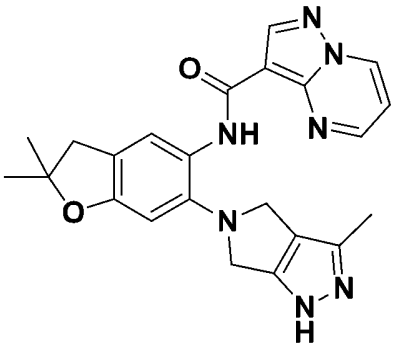
			1.62 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 420.2 $[M+1]^+$。
235	*N*-(6-(4-(1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.84 (td, *J* = 11.2, 3.1 Hz, 2H), 2.25 - 2.05 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 460.2 $[M+1]^+$。
236	*N*-(6-(3-胺甲醯基吡咯啶-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.16 - 2.93 (m, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 421.2 $[M+1]^+$。
237	*N*-(6-(9-羥基-3-氧雜-7-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-7-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		1:0.38非對映異構體比率。在部分積分下指示來自次要非對映異構體之共振。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.43 (s, 0.35 H), 9.31 - 9.23 (m, 1.47 H), 8.80 - 8.71 (m, 1.45 H), 8.68 (m, *J* = 2.7 Hz, 1.38 H), 7.92 (s, 1H), 7.83

			(s, 0.33 H), 7.30 - 7.21 (m, 1.46 H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (s, 0.36 H), 5.07 - 4.99 (m, 1.44 H), 3.95 - 3.88 (m, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 3H), 1.41 (s, 8H)。MS (ESI): *m/z* = 450.2$[M+1]^+$。
238	*N*-(2,2-二甲基-6-(1,4,6,7-四氫-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.99 - 11.57 (m, 1H), 11.00 - 10.63 (m, 1H), 9.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 - 8.33 (m, 1H), 7.84 - 7.61 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.62 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 24.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.86 - 2.68 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 430.2 $[M+1]^+$。
239	*N*-(6-(7-甲氧基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		1:0.39非對映異構體比率。在部分積分下指示來自次要非對映異構體之共振。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.06 (s, 0.39 H), 9.73 (s, 1H), 9.37 (m, 1.38 H), 8.94 - 8.87 (m, 1.43 H), 8.71 (s, 0.30 H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 0.4 H), 7.82 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1.39 H), 6.94 (s, 0.33 H), 6.48 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.23 (s,

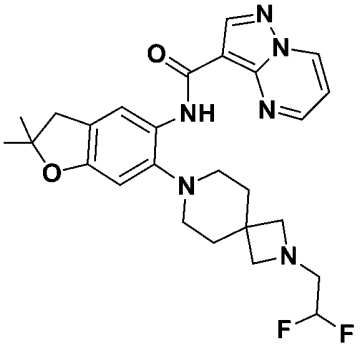
			5H), 3.05 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 10H)。MS (ESI): *m/z* = 434.2 $[M+1]^+$。
240	*N*-(6-(2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-2-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		1:0.12非對映異構體比率。在部分積分下指示來自次要非對映異構體之共振。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.06 (s, 0.12 H), 10.01 (s, 1H), 9.39 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 0.12 H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.91 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 0.12 H), 8.87 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 0.12 H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 0.12 H), 8.13 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 0.12 H), 7.30 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 0.12 H), 6.87 (s, 1H), 3.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 0H), 2.99 (s, 2H), 2.93 (td, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 4.7 Hz, 7H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.48 (dt, *J* = 8.3, 5.6 Hz, 1H)。MS (ESI): *m/z* = 390.2 $[M+1]^+$。

241	*N*-(2,2-二甲基-6-(3-胺磺醯基吡咯啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.1, 8.4 Hz, 1H), 3.33 - 3.03 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 457.1 $[M+1]^+$。
242	*N*-(6-(4-(2-(環丙基胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		MS (ESI): *m/z* = 490.2 $[M+1]^+$。
243	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 9.02 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 2H, 埋在H_2O峰下), 3.23 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 8H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 504.2 $[M+1]^+$。

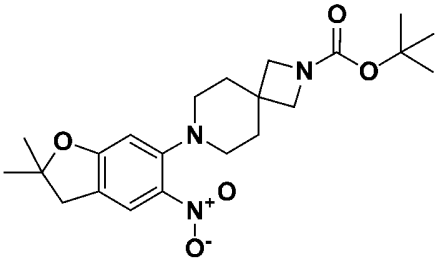
244	*N*-(6-(4-(1-(環丙基胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 9.00 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.08 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.84 - 2.66 (m, 9H), 1.41 (s, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.69 - 0.58 (m, 2H), 0.49 - 0.34 (m, 2H)。MS (ESI): *m/z* = 504.2 $[M+1]^+$。
245	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-*d*6) δ 10.51 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.99 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 490.2 $[M+1]^+$。
246	*N*-(6-(4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 12.54 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.31 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.00 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* =

			416.2 $[M+1]^+$。
247	*N*-(2,2-二甲基-6-(3-甲基-4,6-二氫吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 12.19 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.31 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.20 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 430.2 $[M+1]^+$。

實例248. *N*-(6-(2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



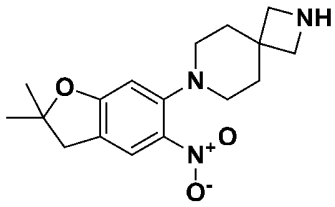
步驟A. 7-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯



向6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(中間物4；200 mg，0.74 mmol)及碳酸銫(790 mg，2.43 mmol)於乙腈(2.23 ml)中之混合物添加2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯及乙二酸(256mg，0.809

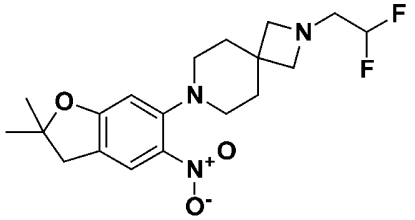
mmol)。將混合物在60℃下加熱16小時，冷卻至室溫，且用水及乙酸異丙酯稀釋。將水相分離且用乙酸異丙酯(3次)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且藉由急驟管柱層析法(溶離梯度0-100%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈亮黃色固體狀之標題化合物(177 mg，0.424 mmol，58%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 7.82 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.58 (s, 5H), 2.99 (s, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 4H), 1.82 - 1.73 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)。

步驟B. 7-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



使7-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-甲酸第三丁酯(176 mg，0.422 mmol)溶解於二氯甲烷(3.3ml)中且用三氟乙酸(1.3ml)處理。10分鐘後，在減壓下移除溶劑。產物未經進一步純化即使用。

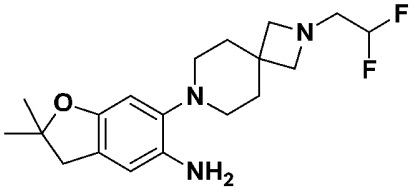
步驟C. 2-(2,2-二氟乙基)-7-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷



使7-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(67 mg，0.21 mmol)溶解於二氯甲烷(8 ml)中且緩慢用三甲基吡啶(0.61 ml，4.6 mmol)處理，接著用三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯

(0.044 ml，0.32 mmol)處理。18小時後，添加甲醇(5 ml)及碳酸鉀。將反應混合物在周圍溫度下劇烈攪拌4小時且接著用水及乙酸異丙酯稀釋。將水相分離且用乙酸異丙酯(3次)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且藉由管柱層析法(溶離梯度0-100%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈黃色固體狀之2-(2,2-二氟乙基)-7-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(61mg，0.16mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.93 (tt, J = 55.9, 4.3 Hz, 1H), 3.08 (s, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.82 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 4H), 1.43 (s, 6H)。

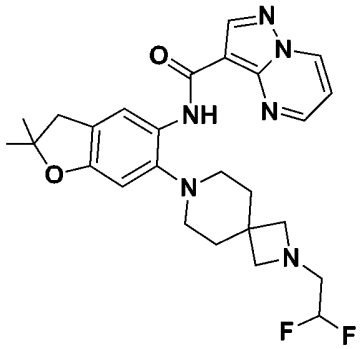
步驟D. 6-(2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



將2-(2,2-二氟乙基)-7-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷(61 mg，0.16 mmol)、鐵(77 mg，1.4 mmol)及氯化銨(74mg, 1.4 mmol)於乙醇(6ml)及水(2ml)中之混合物在80℃下攪拌30分鐘。混合物經矽藻土及小二氧化矽塞過濾，得到6-(2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(0.16 mmol)，其未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 6.50 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.32 - 3.15 (m, 254H), 3.08 (s, 4H), 2.82 (s, 5H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 1.78 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.33 (s, 6H)。

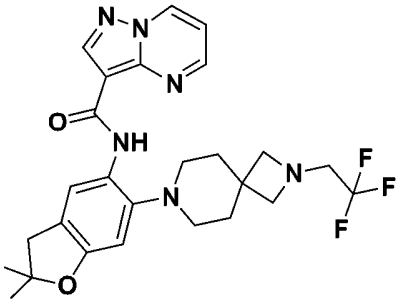
步驟E. *N*-(6-(2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,2-

二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



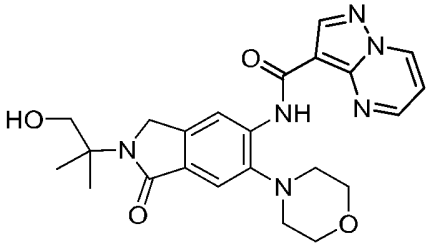
在0℃下在氮氣氛圍下向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(20.3 mg，0.124 mmol)於二甲基甲醯胺(2ml)中之溶液中添加六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(62 mg，0.119 mmol)，接著添加2,4,6-三甲基吡啶(0.119 mmol)。接著引入6-[2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺(38 mg，0.11 mmol)且使反應混合物升溫至室溫。16小時後，混合物經矽藻土塞過濾且真空濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC來純化，得到標題化合物(23 mg，0.047 mmol，44%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.95 (tt, J = 55.9, 4.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.84 (td, J = 16.1, 4.3 Hz, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 497.2 $[M+1]^+$。

實例249. N-(2,2-二甲基-6-(2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

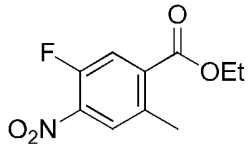


標題化合物以類似於實例248之方式，用三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯替換三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(步驟C)製備，得到呈橙色結晶固體狀之N-(2,2-二甲基-6-(2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(26 mg，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 6H), 2.99 (s, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 515.2 $[M+1]^+$。

實例250. *N*-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



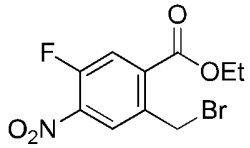
步驟1：5-氟-2-甲基-4-硝基-苯甲酸乙酯



向1-溴-5-氟-2-甲基-4-硝基苯(5.0 g，21.36 mmol)及三乙胺(50 ml，360.71 mmol)於乙醇(100 ml)中之溶液中添加氯化雙(三苯基膦)鈀

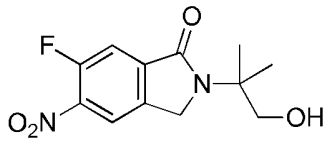
(II)(1.5 g，2.14 mmol)。將反應在一氧化碳(50 psi)下在70℃下攪拌16小時。反應物經矽藻土過濾且濾液濃縮至乾。殘餘物藉由急驟管柱層析法(溶離劑10%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之5-氟-2-甲基-4-硝基-苯甲酸乙酯(2.0 g，41%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2：2-(溴甲基)-5-氟-4-硝基-苯甲酸乙酯



向5-氟-2-甲基-4-硝基-苯甲酸乙酯(200 mg，0.88 mmol)於四氯化碳(5 ml)中之溶液中添加過氧化苯甲醯(43 mg，0.18 mmol)及*N*-溴代丁二醯亞胺(313 mg，1.76 mmol)。將混合物在100℃下在氮氣下攪拌16小時。反應物濃縮至乾且粗反應物藉由急驟管柱層析法(溶離劑20%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色油狀之2-(溴甲基)-5-氟-4-硝基-苯甲酸乙酯(110 mg，41%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

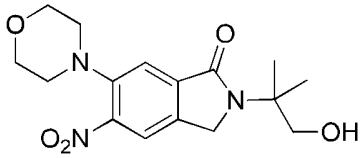
步驟3：6-氟-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-5-硝基-異吲哚啉-1-酮



向2-(溴甲基)-5-氟-4-硝基-苯甲酸乙酯(110 mg，0.36 mmol)於甲醇(3 ml)中之溶液中添加2-胺基-2-甲基-1-丙醇(64 mg，0.72 mmol)及三乙胺(73 mg，0.72 mmol)。將混合物在70℃下攪拌6小時。將混合物濃縮且藉由製備型TLC (石油醚中50%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色

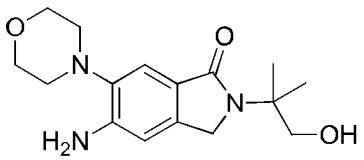
固體狀之6-氟-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(60 mg，62%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H)。

步驟4：2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-5-硝基-異吲哚啉-1-酮



向6-氟-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(240 mg，0.89 mmol)於二甲亞碸(4 ml)中之溶液中添加嗎啉(156 mg，1.79 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(231 mg，1.79 mmol)。將混合物在90℃下攪拌3小時。將混合物濃縮且藉由製備型TLC (石油醚中50%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(245 mg，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.10 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.47 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 336.1 $[M+H]^+$。

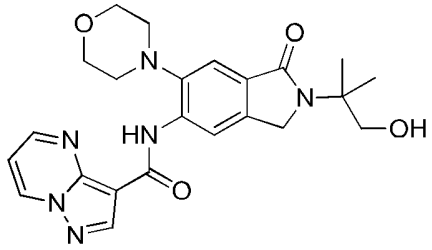
步驟5: 5-胺基-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-異吲哚啉-1-酮



向2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(245 mg，0.73 mmol)於乙醇(5 ml)及水(1 ml)中之溶液中添加鐵(204

mg，3.65 mmol)及氯化銨(195 mg，3.65 mmol)。將反應在80℃下攪拌2小時。過濾反應物且濃縮濾液。將粗物質用水(10 ml)稀釋且用乙酸乙酯(20 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之5-胺基-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-異吲哚啉-1-酮(210 mg，94%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 305.9 $[M+H]^+$。

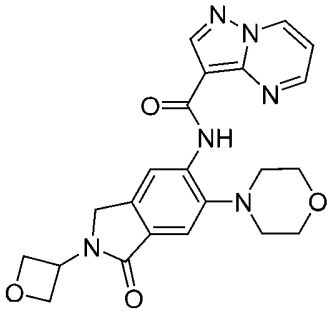
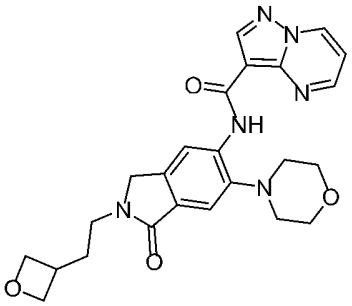
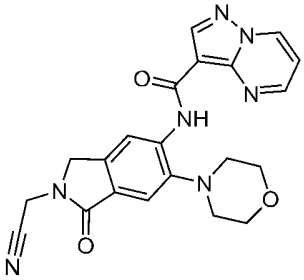
步驟6：*N*-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

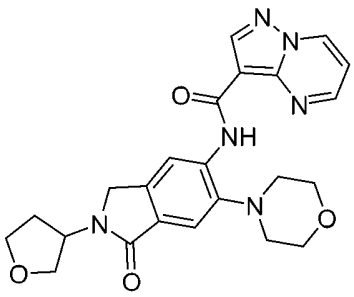
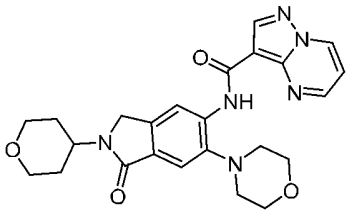
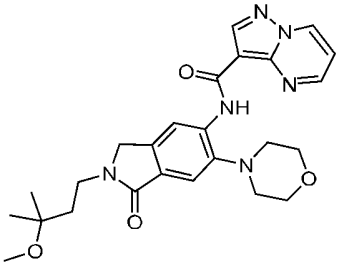
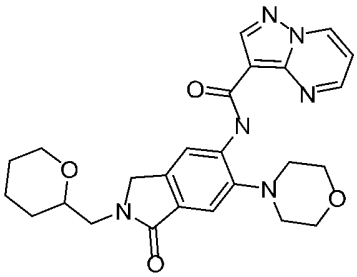


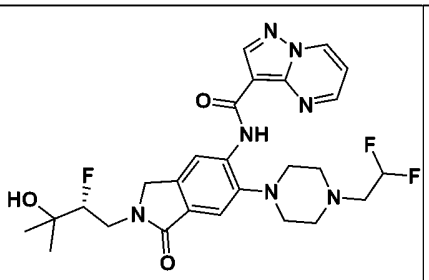
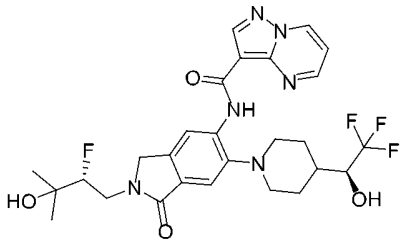
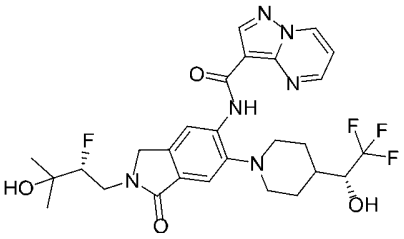
向5-胺基-2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-異吲哚啉-1-酮(210 mg，0.69 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(267 mg，2.06 mmol)及4-二甲胺基吡啶(17 mg，0.14 mmol)於1,2-二氯乙烷(8 ml)中之溶液中添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(200 mg，1.10 mmol)。將反應混合物在35℃下攪拌16小時。反應物濃縮且藉由逆相HPLC (含0.05%氫氧化銨之水中20-50%乙腈)來純化，得到呈蒼黃色固體狀之*N*-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(60.8 mg，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 4H), 1.43 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 451.1

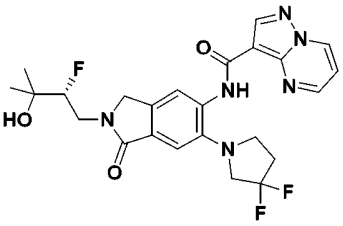
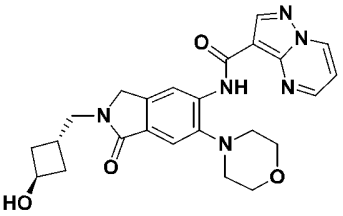
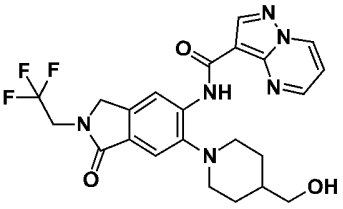
$[M+H]^+$。

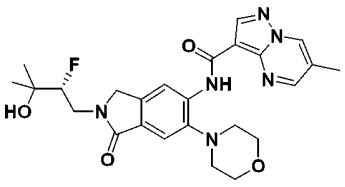
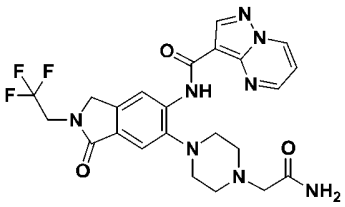
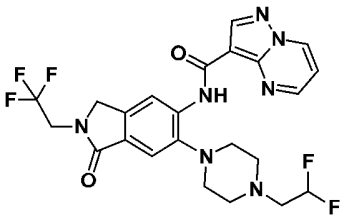
表8. 以類似於實例250之方式，製得以下實例：

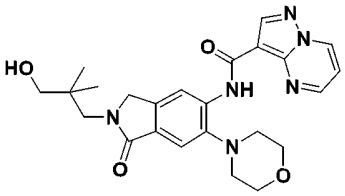
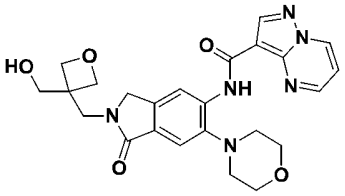
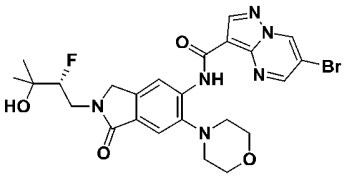
實例	名稱	結構	NMR，MS
251	*N*-[6-嗎啉基-2-(氧雜環丁烷-3-基)-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.92 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81-8.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 5.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 2H), 4.83 - 4.73 (m, 4H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 2.96 - 2.86 (m, 4H)。LCMS (ESI): *m/z* = 435.2 $[M+H]^+$。
252	N-[6-嗎啉基-2-[2-(氧雜環丁烷-3-基)乙基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.81 - 8.82 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.08 - 4.96 (m, 4H),3.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.18 - 2.91 (m, 5H), 2.13 - 2.03 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 463.1 $[M+H]^+$。
253	N-(2-(氰基甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 9.42-9.40 (m, 1H), 9.00 - 8.99 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.92 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H)。LCMS (ESI): *m/z* = 417.9 $[M+H]^+$。

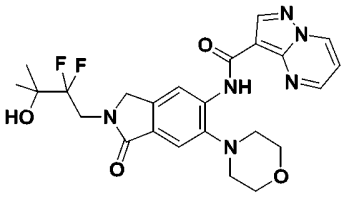
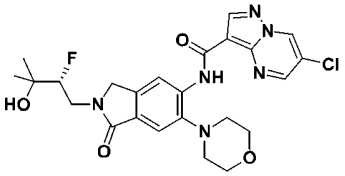
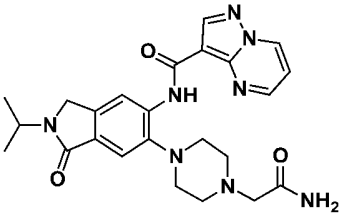
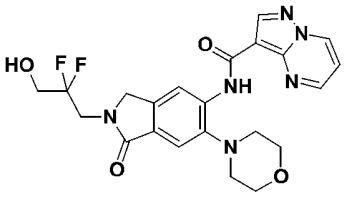
254	*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-四氫呋喃-3-基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.92 (s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.89 - 3.83 (m, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H)。LCMS (ESI): *m/z* = 448.9 $[M+H]^+$。
255	*N*-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-四氫哌喃-4-基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.88 - 8.83 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.59 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 4H), 1.94 - 1.77 (m, 4H)。LCMS (ESI): *m/z* = 463.0 $[M+H]^+$。
256	*N*-(6-甲基-2-嗎啉基-7-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 10.92 (s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.87 - 1.83 (m, 4H), 1.25 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 479.2 $[M+H]^+$。
257	*N*-[6-嗎啉基-1-側氧基-2-(四氫哌喃-2-基甲基)異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 10.92 (s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.47 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 5H), 3.81 - 3.39 (m, 4H), 3.00 - 2.99 (m, 4H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 3H), 1.37 - 1.31 (m, 1H)。LCMS (ESI): *m/z* = 477.3 $[M+H]^+$。

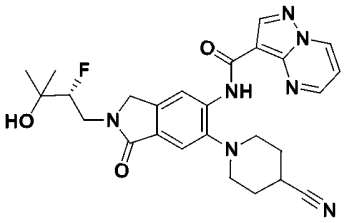
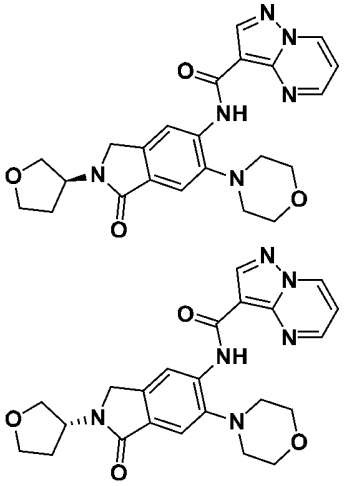
258	*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-[(2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.82 (s, 1H), 8.90 - 8.75 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.14 - 5.83 (m, 1H), 4.65 - 4.42 (m, 3H), 4.28 - 4.10 (m, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 3.12 - 2.84 (m, 9H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 1.34 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 546.2 [M+H]+。
259及260	*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-6-[4-[(1*S*)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-1-哌啶基]異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-6-[4-[(1*R*)-2,2,2-三氟-1-羥基-乙基]-1-哌啶基]異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)	 	實例259，峰1： ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 3H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.03 - 1.69 (m, 5H), 1.25 - 1.10 (m, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 579.1 $[M+H]^+$。 實例260，峰2： ^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.61 - 4.31 (m, 3H), 4.05 - 3.83 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.03 - 1.69 (m, 5H), 1.25 - 1.10 (m, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 579.1 $[M+H]^+$。

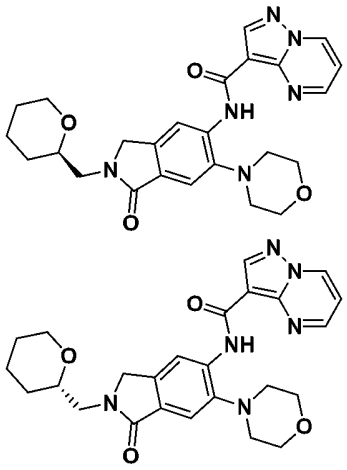
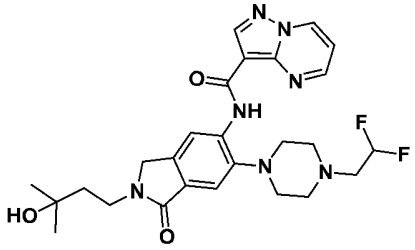
261	*N*-[6-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.77 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.61 - 4.34 (m, 3H), 3.94 (ddd, J = 38.5, 15.0, 1.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.59 (dq, J = 15.3, 8.0, 7.4 Hz, 2H), 1.18 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 503.2 [M+H]+。
262	*N*-[2-[(3-羥基環丁基)甲基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.89 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 4H), 2.08 - 1.87 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z = 463.2 [M+H]+。
263	*N*-[6-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.98 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.36 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.77 (dd, J = 12.1, 9.9 Hz, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.66 (m, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 489.1[M+H]+。

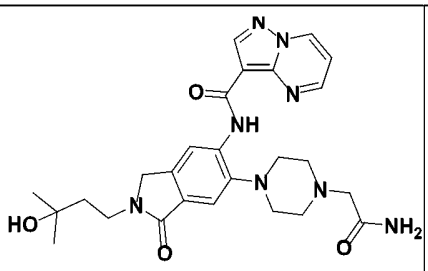
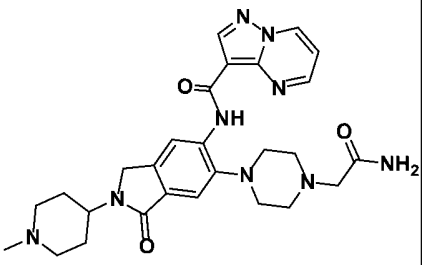
264	*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.84 (s, 1H), 9.27 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.63 - 4.35 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 5H), 3.70 (td, J = 15.6, 9.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 4H), 2.46 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.22 - 1.13。LCMS (ESI): m/z = 497.2 [M+H]+。(m, 6H)
265	*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.92 (s, 1H), 9.44 - 9.33 (m, 1H), 9.04 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 43.2 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.37 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.96 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 4.4 Hz, 4H)。LCMS (ESI): m/z = 517.1 [M+H]+。
266	*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-1-側氧基-2-(2,2,2-三氟乙基)異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.86 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.37 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 10H)。LCMS (ESI): m/z = 524.1 [M+H]+。

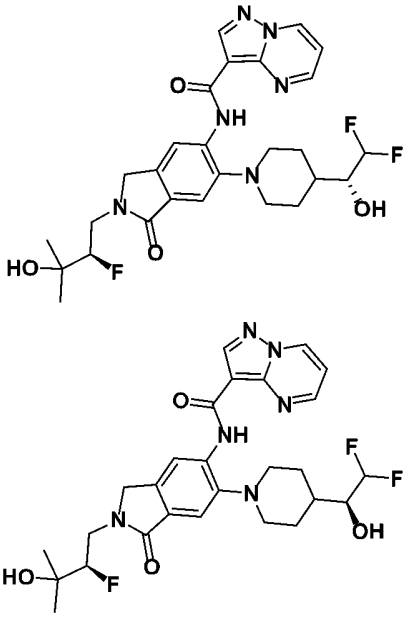
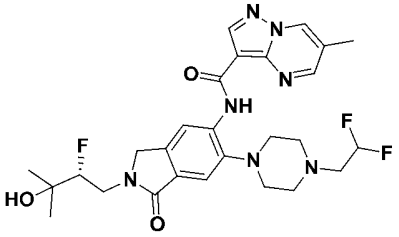
267	*N*-[2-(3-羥基-2,2-二甲基-丙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (ddd, J = 7.0, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 9.00 (dt, J = 4.2, 1.1 Hz, 1H), 8.79 - 8.71 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.36 (tdd, J = 2.5, 1.6, 0.9 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z = 465.2 [M+H]+。
268	*N*-[2-[[3-(羥基甲基)氧雜環丁烷-3-基]甲基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.91 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z = 479.2 [M+H]+。
269	6-溴-*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.69 (s, 1H), 9.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.51 - 4.34 (m, 1H), 3.88 (m, 5H), 3.70 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 1.18 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 561.1 [M+H]+。

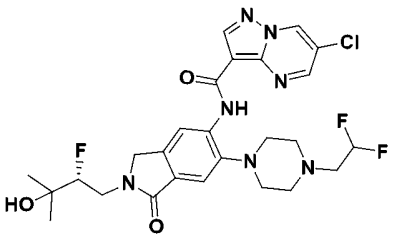
270	*N*-[2-(2,2-二氟-3-羥基-3-甲基-丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.91 (s, 1H), 9.41 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.12 (t, J = 17.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 1.25 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 501.2 [M+H]+。
271	6-氯-*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.70 (s, 1H), 9.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.58 - 4.35 (m, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 5H), 3.70 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 4H), 1.18 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 517.1 [M+H]+。
272	*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-異丙基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.89 (s, 1H), 9.43 - 9.35 (m, 1H), 9.03 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 4H), 2.85 - 2.80 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 477.2 [M+H]+。
273	*N*-[2-(2,2-二氟-3-羥基-丙基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.92 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.02 (t, J = 15.5 Hz, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 4H), 3.68 (td, J = 13.6, 6.3 Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z = 473.1 [M+H]+。

274	(*R*)-*N*-(6-(4-氰基哌啶-1-基)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.86 (s, 1H), 9.43 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/z:506.2 [M+H]+。
275及276	N-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-(四氫呋喃-3-基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例276，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 3.87 - 3.66 (m, 3H), 2.96 - 2.87 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 1H)。MS (ESI): m/z =449.2 $[M+1]^+$。 實例275，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.84 - 3.67 (m, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 4H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 1H)。MS (ESI): m/z =449.2 $[M+1]^+$。

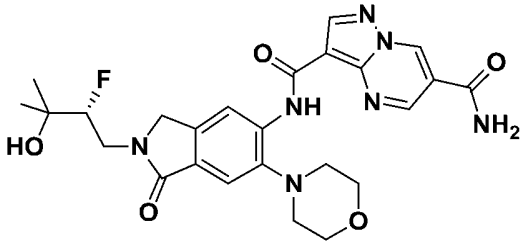
277及278	N-(6-嗎啉基-1-側氧基-2-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲基)異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例278，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 5H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 4H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.20 (m, 1H)。MS (ESI): m/z =477.2 $[M+1]^+$。 實例277，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 5H), 3.62 - 3.47 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 3H), 1.28 - 1.10 (m, 1H)。MS (ESI): m/z =477.2 $[M+1]^+$。
279	*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.82 (s, 1H), 8.88 - 8.86 (m, 1H), 8.83 - 8.82 (m, 2H), 8.80- 8.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.12- 5.83 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03- 3.01 (m, 4H), 2.93-2.87 (m, 6H), 1.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H) 。LCMS (ESI): m/z = 528.3 $[M+H]^+$。

280	*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (s, 1H), 9.39 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 9.03 - 9.01 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 4H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 1.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 521.3 $[M+H]^+$。
281	*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(1-甲基-4-哌啶基)-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.05-9.00 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 532.3 $[M+H]^+$。

282及283	*N*-[6-[4-[(1*S*)-2,2-二氟-1-羥基-乙基]-1-哌啶基]-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[6-[4-[(1*R*)-2,2-二氟-1-羥基-乙基]-1-哌啶基]-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		**實例282**，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 9.10-9.05 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 6.00 (td, *J* = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.65 - 4.29 (m, 3H), 4.04 - 3.55 (m, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 561.1 $[M+H]^+$。 **實例283**，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 9.10-9.05 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 6.00 (td, *J* = 55.6, 4.4 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.65 - 4.29 (m, 3H), 4.04 - 3.55 (m, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 561.1 $[M+H]^+$。
284	*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]-6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.38 - 6.08 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 3H), 4.00 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 560.1 $[M+H]^+$。

285	6-氯-*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.37 - 6.09 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.54 - 4.52 (m, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 10H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 580.1 $[M+H]^+$。

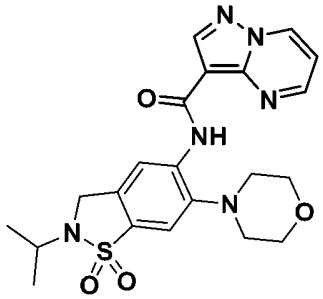
實例286. *N*3-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺



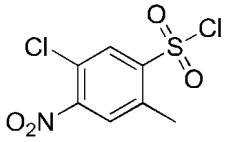
將6-溴-*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例269;80 mg，0.14 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (13.5 mg，0.014 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(16.0 mg，0.029 mmol)及氰化鋅(37 mg，0.31 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 ml)中之溶液用氮氣淨化且在120℃下攪拌30分鐘。將反應用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析法(溶離梯度*0%-20%甲醇:*二氯甲烷*)*、接著逆相HPLC來純化，得到*N*3-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺(2.6 mg，4%)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 11.00 (s, 1H), 10.09 (s 1H), 8.96 (1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 3H), 4.34 - 4.40 (m, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 5H), 2.96 - 2.89

(m, 4H), 1.39-1.18 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/z:526.2 [M+H]+。

實例287. *N*-(2-*異丙基*-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2-苯并噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

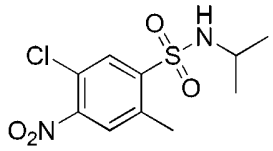


步驟A. 5-氯-2-甲基-4-硝基-苯磺醯氯



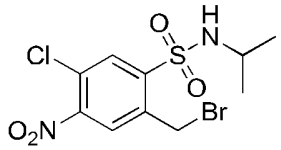
在-5℃下向冷卻且充分攪拌之乙酸(1.84 ml，32.15 mmol)及鹽酸(10 ml，120 mmol)之溶液小份添加5-氯-2-甲基-4-硝基苯基胺(6.0 g，32.15 mmol)，接著含亞硝酸鈉(2.9 g，41.80 mmol)之水(6 ml)逐滴添加至混合物且在-5℃下攪拌3小時，得到重氮鎓鹽溶液。在另一容器中，濃鹽酸(10 ml)逐滴添加至亞硫酸鈉(18.7 g，180.06 mmol)，得到二氧化硫，其鼓泡至乙酸(10 ml)，得到二氧化硫於乙酸中之溶液。將氯化亞銅(637 mg，6.43 mmol)添加至所得溶液。在-5℃下重氮鎓鹽溶液逐滴添加至二氧化硫於乙酸中之溶液。添加後，將混合物在-5℃下再攪拌3小時。將水(50 ml)添加至混合物，用二氯甲烷(150 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(150 ml×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由急驟管柱(溶離劑0-10%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之5-氯-2-甲基-4-硝基-苯磺醯氯(4.5 g，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.57 (s, 3H)。

步驟B. 5-氯-*N*-異丙基-2-甲基-4-硝基-苯磺醯胺



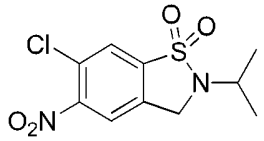
向5-氯-2-甲基-4-硝基-苯磺醯氯(2.0 g，7.4 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(1.9 g，14.8 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10ml)中之溶液中添加異丙胺(525 mg，8.88 mmol)。將混合物在20℃下攪拌30分鐘，傾倒至水(50 ml)中且用乙酸乙酯(150 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(150 ml×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮至乾。殘餘物藉由急驟管柱(溶離梯度0-20%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之5-氯-*N*-異丙基-2-甲基-4-硝基-苯磺醯胺(1.8 g，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.18 - 8.15(m, 2H), 8.06 (s, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 0.99 - 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

步驟C. 2-(溴甲基)-5-氯-*N*-*異丙基*-4-硝基-苯磺醯胺



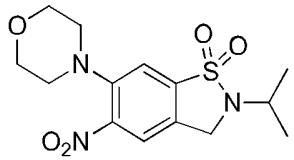
在氮氣氛圍下向5-氯-*N*-*異丙基*-2-甲基-4-硝基-苯磺醯胺(350 mg，1.20 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加偶氮二異丁腈(20 mg，0.12 mmol)及*N*-溴丁二醯亞胺(234 mg，1.32 mmol)。將混合物在70℃下攪拌16小時且接著濃縮。粗產物藉由急驟管柱(溶離梯度0-20%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈白色固體狀之2-(溴甲基)-5-氯-*N*-*異丙基*-4-硝基-苯磺醯胺(80 mg，18%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

步驟D. 6-氯-2-*異丙基*-5-硝基-3*H*-1,2-苯并噻唑1,1-二氧化物



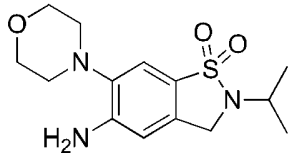
在0℃下向2-(溴甲基)-5-氯-*N*-異丙基-4-硝基-苯磺醯胺(240 mg，0.64 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 ml)中之溶液中添加碳酸銫(420 mg，1.30 mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒至冰水(20 ml)中且用二氯甲烷(20 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由急驟管柱(溶離梯度0-10%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到呈白色固體狀之6-氯-2-異丙基-5-硝基-3*H*-1,2-苯并噻唑1,1-二氧化物(160 mg，85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97(s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟E. 2-異丙基-6-嗎啉基-5-硝基-3*H*-1,2-苯并噻唑1,1-二氧化物



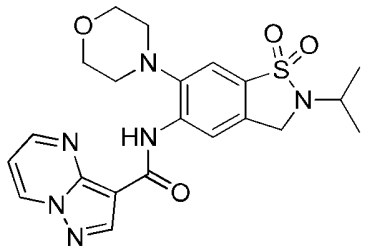
向6-氯-2-*異丙基*-5-硝基-3*H*-1,2-苯并噻唑1,1-二氧化物(160 mg，0.56 mmol)於二甲亞碸(4 ml)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(72 mg，0.56 mmol)，添加嗎啉(72 mg，0.82 mmol)。將混合物在90℃下攪拌1小時。將反應混合物濃縮且藉由製備型TLC (溶離劑：20%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈白色固體狀之2-異丙基-6-嗎啉基-5-硝基-3*H*-1,2-苯并噻唑1,1-二氧化物(160 mg，85%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.10- 4.07 (m, 1H), 3.86(t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.10- 3.08(t, *J* = 4.4 Hz, 4H),1.40 (d,*J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟F. 2-異丙基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2-苯并噻唑-5-胺



向2-異丙基-6-嗎啉基-5-硝基-3*H*-1,2-苯并噻唑1,1-二氧化物(160 mg，0.46 mmol)於乙醇(5 ml)及水(1 ml)中之溶液中添加鐵(130 mg，2.34 mmol)及氯化銨(63 mg，1.17 mmol)。將混合物在80℃下攪拌2小時。過濾混合物且濃縮濾液。將殘餘物用水(20 ml)稀釋且用乙酸乙酯(20 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-異丙基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2-苯并噻唑-5-胺(140 mg)，其未經進一步純化即使用。LCMS (ESI): *m/z* = 312.1 $[M+H]^+$。

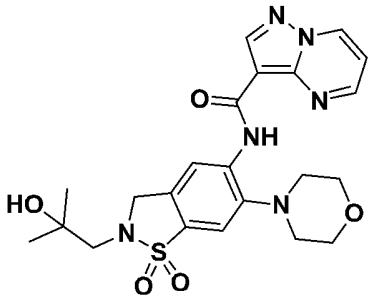
步驟G. *N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2-苯并噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



向2-異丙基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2-苯并噻唑-5-胺(124 mg，0.40 mmol)及吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(65 mg，0.40 mmol)於吡啶(4 ml)中之溶液中添加氧氯化磷(0.18 ml，1.99 mmol)。將反應在25℃下攪拌5分鐘。在0℃下反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(10 ml)淬滅且用乙酸乙酯(20 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC (含0.225%甲酸之水中23-53%乙腈)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-

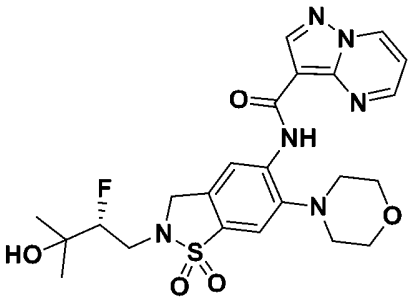
3*H*-1,2-苯并噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(71.3 mg，39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.42 - 9.40 (m, 1H), 9.01 - 9.00 (m, 1H), 8.76 - 8.74 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.60 - 3.30 (m, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 457.0 $[M+H]^+$。

實例288. *N*-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2- 苯并噻唑-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



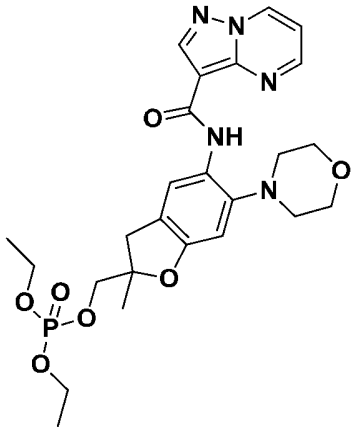
標題化合物以類似於實例287之方式製備，得到呈白色固體狀之*N*-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2-苯并噻唑-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(67 mg，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.43- 9.41 (m, 1H), 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.77 - 8.75 (m, 1H), 8.70 - 8.69 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41- 7.38 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 2.95-2.90 (m, 4H), 1.19 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 487.1 $[M+H]^+$。

實例289. *N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2-苯并噻唑-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



標題化合物以類似於實例287之方式製備，得到呈白色固體狀之*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3*H*-1,2-苯并噻唑-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.88 (s, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.35 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 519.2 $[M+H]^+$。

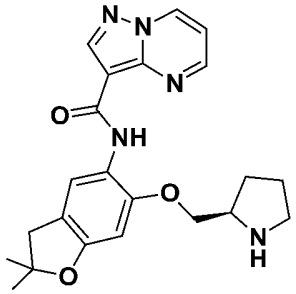
實例290. 磷酸((2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲基)酯二乙酯



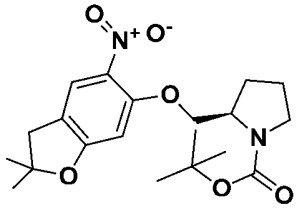
使*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(142 mg，0.35 mmol)溶解於四氫呋喃(2.6 ml)中且用三甲胺(0.07 ml，0.52 mmol)、氯磷酸二乙酯(0.06 ml，0.38 mmol)及4-二甲胺基吡啶(47 mg，0.38 mmol)處理。添加二氯甲烷(2ml)且將反應混合物在50℃下加熱。添加額外氯磷酸二乙酯

(0.55ml，3.82 mmol)及三甲胺(0.73ml，5.22 mmol)且將反應在50℃下攪拌2週。使反應混合物冷卻至周圍溫度且用二氯甲烷、水及鹽水稀釋。將水相分離且萃取至二氯甲烷(3次)中。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘餘物經由HPLC純化，得到標題化合物(29 mg，0.053 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.03 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.20 (tdd, J = 7.1, 2.8, 0.9 Hz, 6H)。MS (ESI): m/z = 546.2 $[M+1]^+$。

實例291. (*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(吡咯啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



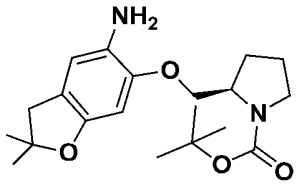
步驟A. 2-(((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



將(2R)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(395 mg，1.92 mmol)、第三丁醇鉀(249 mg，2.20 mmol)及6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(250 mg，1.10 mmol)於二噁烷(6.1 ml)中之混合物在40℃

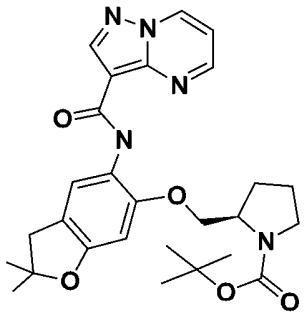
下攪拌36小時。將反應混合物用水及乙酸異丙酯稀釋。將水相分離且用乙酸異丙酯(3次)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且藉由急驟管柱層析法(溶離梯度0-50%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈橙黃色黏性油狀之標題化合物(196 mg，0.498 mmol，45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.13 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.00 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.39 (s, 9H) 。

步驟B. (*R*)-2-(((5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



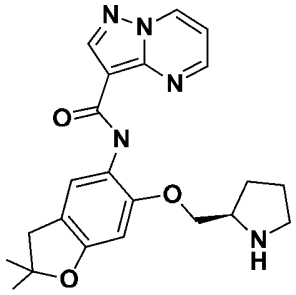
將(*R*)-2-(((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(180 mg，0.456 mmol)、鐵(535mg，9.58 mmol)及氯化銨 (512 mg，9.58 mmol)於乙醇(13 ml)及水(2.5 ml)中之混合物在80℃下攪拌30分鐘。混合物經矽藻土及小二氧化矽塞過濾，得到(*R*)-2-(((5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(139 mg，0.385 mmol)，其未經進一步純化即使用。

步驟C. 2-(((2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



使(*R*)-2-(((5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(139 mg，0.385 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(105 mg，0.578 mmol)及二甲胺基吡啶(9.5 mg，0.077 mmol)溶解於二氯乙烷(3 ml)中且用*N,N*-二異丙基乙胺(0.20 ml，1.16 mmol)處理且在室溫下攪拌16小時。反應混合物吸至矽藻土且經由急驟管柱層析法(溶離梯度0-100%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到(*R*)-2-(((2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.257 mmol，67%產率)。

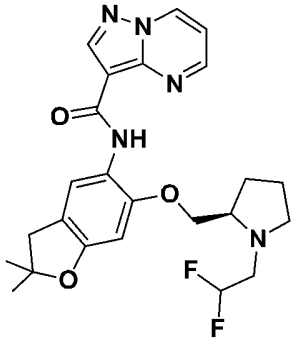
步驟D. (*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(吡咯啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



使(*R*)-2-(((2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.256 mmol)溶解於二氯甲烷(2 ml)中且用三氟乙酸(0.25 ml)處理。90分鐘後，移除溶劑且物質藉由逆相HPLC來純化，得到(*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(吡咯啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(45 mg，0.11 mmol)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ

10.12 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 1H), 1.41 (s, 6H).)。MS (ESI): m/z = 408.2 $[M+1]^+$

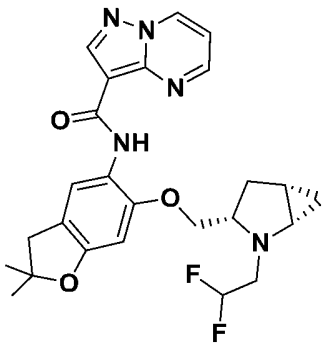
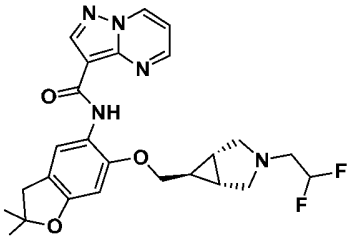
實例292. (*R*)-*N*-(6-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

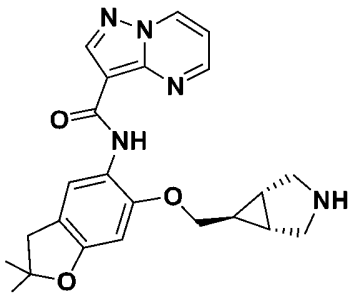
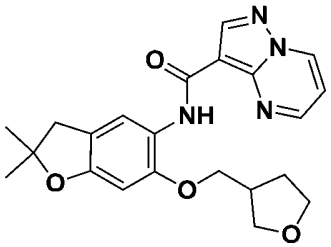
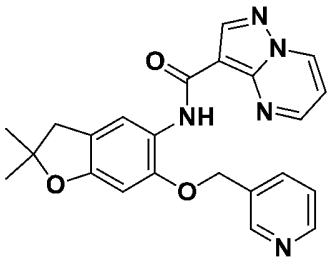
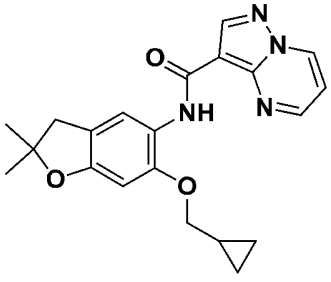


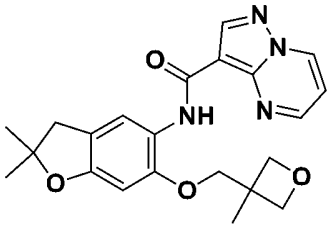
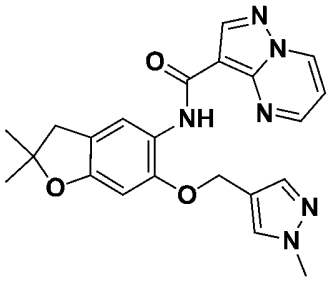
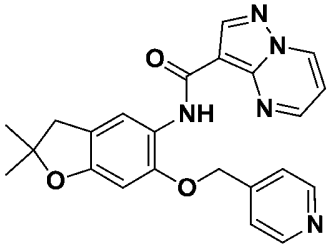
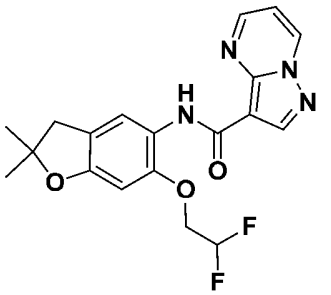
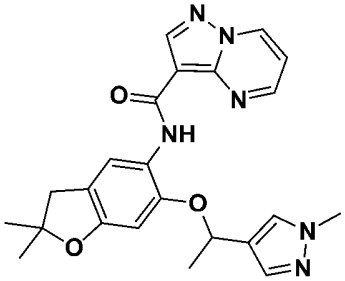
使(*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-(吡咯啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例291，52 mg，0.128 mmol)溶解於二甲基甲醯胺(2 ml)中且用三乙胺(0.45 ml, 3.20 mmol)處理，接著用三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(0.021 ml，0.154 mmol)處理且在60℃下加熱16小時。添加額外三乙胺(0.45 ml，3.20 mmol)及三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙酯(0.021 ml，0.154 mmol)且在60℃下繼續攪拌4小時。將反應混合物真空濃縮且藉由逆相HPLC來純化，得到呈固體狀之標題化合物(24 mg，0.05 mmol，60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.99 (tt, J = 56.2, 4.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.3, 7.2 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.82

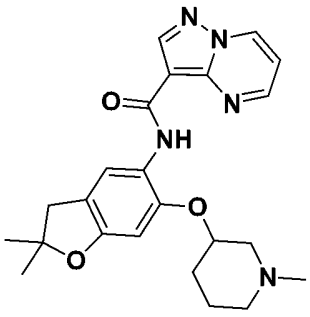
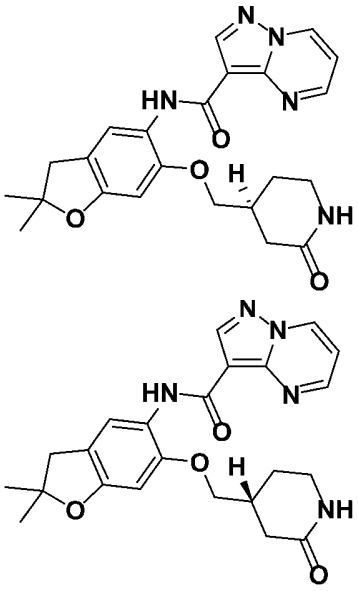
(qd, J = 14.3, 4.8 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.24 (s, 1H)。MS (ESI): m/z = 472.2 $[M+1]^+$。

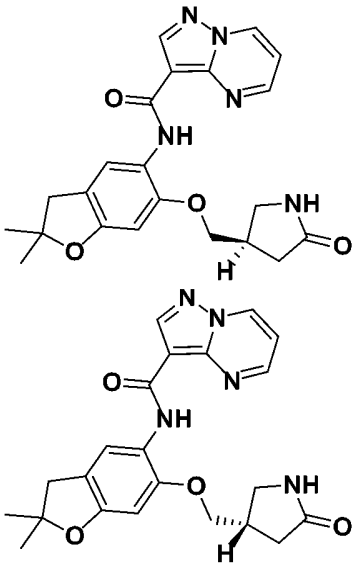
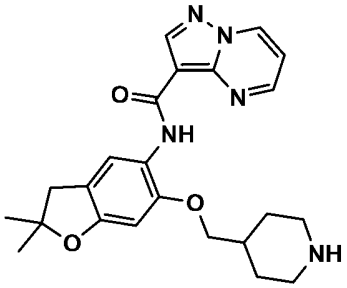
表9. 以類似於實例64之方式，製得以下實例：

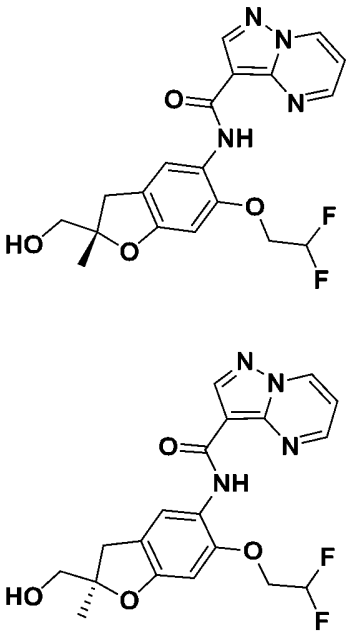
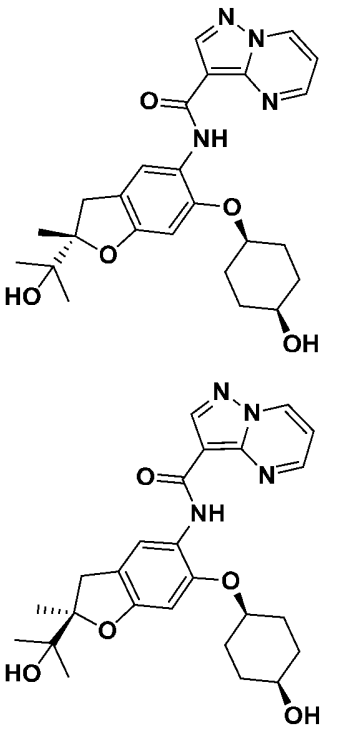
實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
293	*N*-(6-(((1*S*,3*S*,5*S*)-2-(2,2-二氟乙基)-2-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸 - d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.97 (tt, J = 56.2, 4.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.67 (td, J = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 0.57 (m, 1H), 0.32 (m, 1H)。MS (ESI): m/z = 484.2 [M+1]+。
294	*N*-(6-(((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(2,2-二氟乙基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸 - d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (tt, J = 55.8, 4.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.86 (td, J = 16.2, 4.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 484.2 [M+1]+。

295	*N*-(6-(((1*R*,5*S*,6*R*)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.85 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.29 (m, 1H)。MS (ESI): m/z = 420.2 [M+1]+。
296	*N*-(2,2-二甲基-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		MS (ESI): *m/z* = 409.2 $[M+1]^+$。
297	*N*-(2,2-二甲基-6-(吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (dt, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 416.1 $[M+1]^+$。
298	*N*-(6-(環丙基甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.37 (dd, *J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 0.64 (dt, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 2H), 0.47 - 0.35 (m, 2H)。MS (ESI): *m/z* = 379.1 $[M+1]^+$。

299	*N*-(2,2-二甲基-6-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 409.1 $[M+1]^+$。
300	*N*-(2,2-二甲基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.35 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 419.1 $[M+1]^+$。
301	*N*-(2,2-二甲基-6-(吡啶-4-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		MS (ESI): *m/z* = 416.1 $[M+1]^+$。
302	*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.41 (td, *J* = 14.2, 3.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 389.1 $[M+1]^+$。
303	2,2-二甲基-6-[1-(1-甲基吡唑-4-基)乙氧基]-3*H*-苯并呋喃-5-胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 8.80 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.41 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 1.75 (d, *J* = 6.4 Hz,

			3H), 1.47 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 455.0 $[M+H]^+$。
304	*N*-(2,2-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.17 (s., 1H), 8.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s., 1H), 8.41 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.16 - 3.14 (m 1H), 3.02 (s, 2H), 2.74 - 2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 422.1 $[M+H]^+$。
305及306	*R*)-*N*-(2,2-二甲基-6-((2-側氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2,2-二甲基-6-((2-側氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例305，峰1：^{1}HNMR(400 MHz,$CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.95 - 2.91(m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 2 H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 436.2 $[M+H]^+$。 實例306，峰1：^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 9.84 (s, 1H), 8.85 - 8.77 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.95 - 2.91(m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 2 H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 436.2 $[M+H]^+$。

307及308	*N*-[2,2-二甲基-6-[[(3*R*)-5-側氧基吡咯啶-3-基]甲氧基]-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[2,2-二甲基-6-[[(3*S*)-5-側氧基 吡咯啶-3-基]甲氧基]-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例308，峰1：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1 H), 5.53 (s, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.06 - 3.04 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.58 (d, *J* = 8..8 Hz, 2H), 1.49 (s,6 H)。LCMS (ESI): *m/z* = 422.2 $[M+H]^+$。 實例307，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1 H), 5.54 (s, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.06 - 3.04 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 422.2$[M+H]^+$。
309	*N*-(2,2-二甲基-6-(哌啶-4-基甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.03 (s, 1 H) , 9.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 8.85 - 8.75 (m, 2 H), 8.65 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.30 - 3.25 (m, 2 H), 2.97 - 2.92 (m, 4 H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2 H), 1.55 - 1.45 (m, 2 H), 1.41 (s, 6 H)。LCMS (ESI): *m/z* = 422.3 $[M+H]^+$。

310及311	(*S*)-*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例310，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.27 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 - 6.33 (m, 2H), 5.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (td, J = 14.5, 3.2 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =405.1 $[M+1]^+$。 實例311，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.27 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 - 6.31 (m, 2H), 5.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (td, J = 14.2, 3.0 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.19 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =405.1 $[M+1]^+$。
312及313	*N*-[(2*S*)-6-(*順式*-4-羥基環己氧基)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*R*)-6-(*順式*-4-羥基環己氧基)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		**實例312**，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 9.00-8.95 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 467.0$[M+H]^+$。 **實例313**，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 9.00-8.95 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 2H),

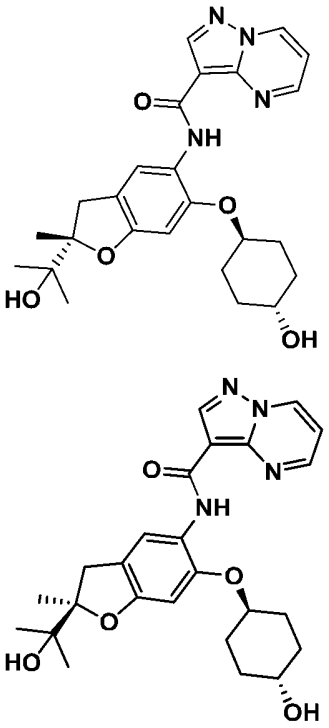
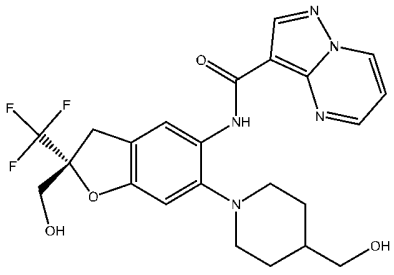
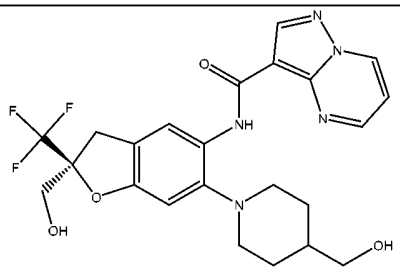
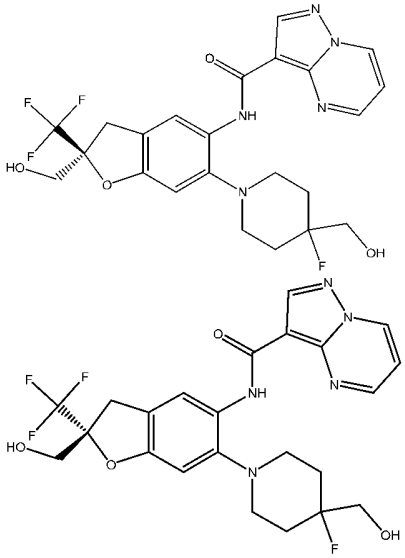
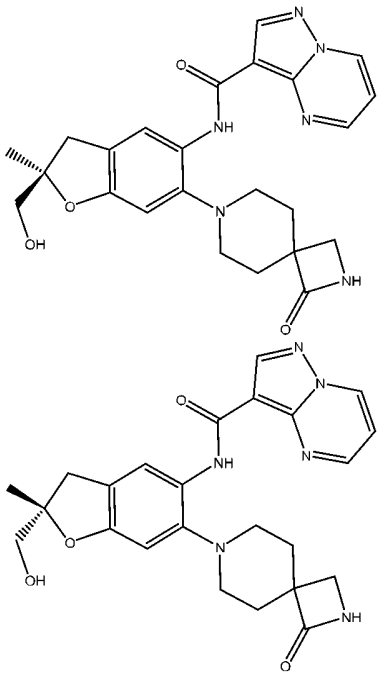
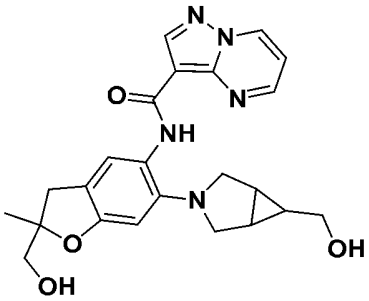
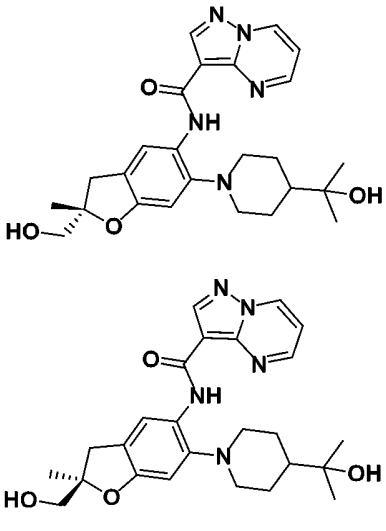
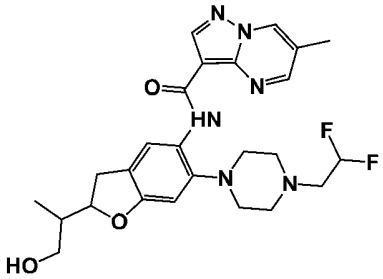
			1.78 - 1.64 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s. 3H), 1.16 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 467.0[M+H]$^+$。
314及315	*N*-[(2*S*)-6-(*反式*-4-羥基環己氧基)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*R*)-6-(*反式*-4-羥基環己氧基)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		**實例314**，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.18 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 1H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 467.0[M+H]$^+$。 **實例315**，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.57 - 1.56 (m, 2H), 1.38 - 1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 467.2[M+H]$^+$。

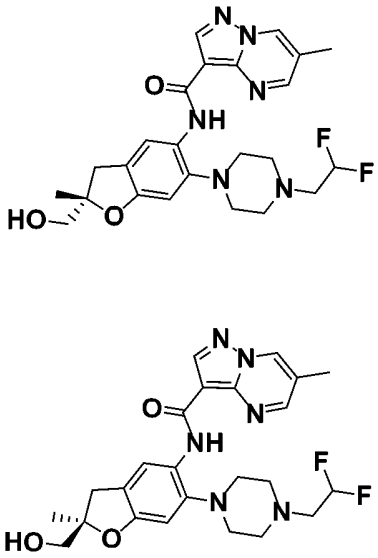
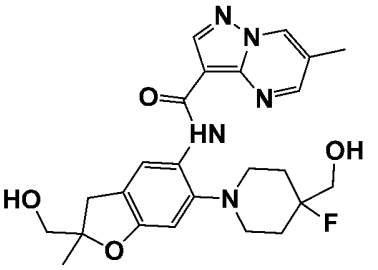
表10. 以類似於實例6之方式，製得以下實例：

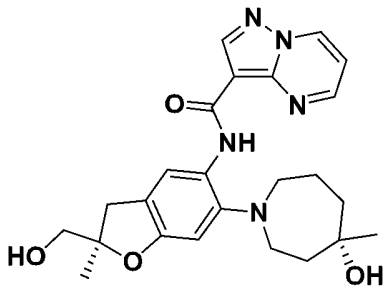
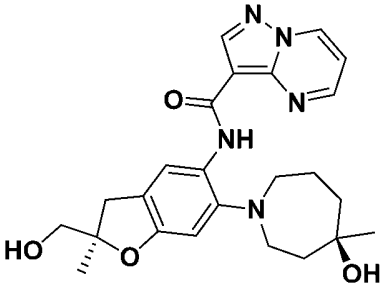
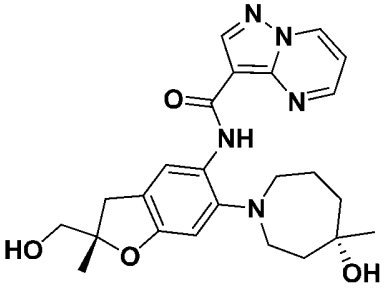
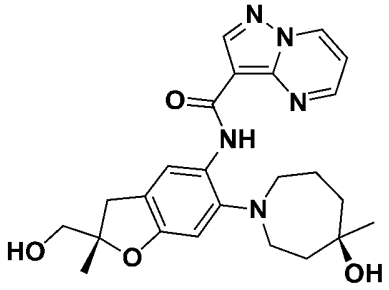
實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
316及317	(*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-6-		實例316，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.44 (s, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.38 (q, *J* = 16.2 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.60

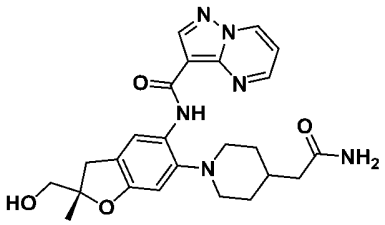
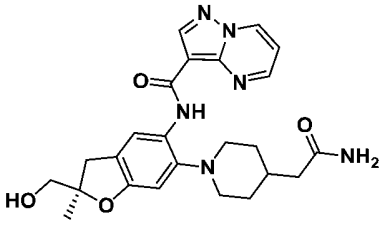
	(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		(dd, *J* = 11.7, 9.2 Hz, 2H), 2.34 - 1.90 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 4H), 1.30 - 1.11 (m, 2H)。(ESI): *m/z* = 492.2 $[M+1]^+$。 實例317，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.52 (s, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.21 - 2.97 (m, 2H), 2.67 (q, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.29 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 29.5 Hz, 3H), 1.37 - 1.20 (m, 2H)。(ESI): *m/z* = 492.2 $[M+1]^+$。
318及319	(*R*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及 (*S*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例318，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.37 (dt, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.76 (qd, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.37 (s, 1H), 2.87 (q, *J* = 9.4, 8.8 Hz, 4H), 2.06 (dt, *J* = 35.2, 11.3 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H)。(ESI): *m/z* = 510.2 $[M+1]^+$。 實例319，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.66 - 5.56 (m, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 3.76 (qd, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 17.6, 6.2 Hz, 3H), 3.34 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.94 - 2.79 (m, 4H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H)。(ESI): *m/z* = 510.2 $[M+1]^+$。

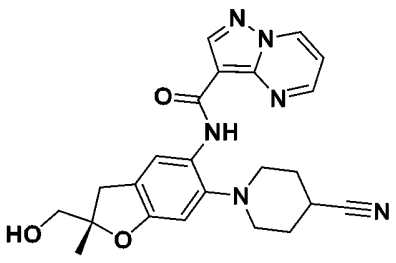
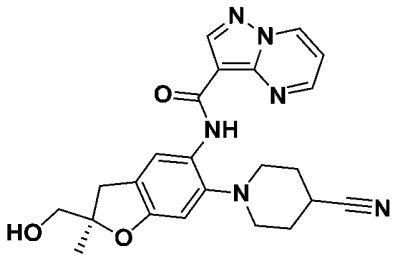
320及321	(*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(1-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(1-側氧基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例320，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.69 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.80 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.52 (td, *J* = 12.6, 4.1 Hz, 2H), 1.92 (dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H)。(ESI): *m/z* = 463.2 $[M+1]^+$。 實例321，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.69 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.84 - 8.73 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 12.8, 10.5 Hz, 2H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 1.91 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H)。(ESI): *m/z* = 463.2 $[M+1]^+$。
322	*N*-(2-(羥基甲基)-6-(6-(羥基甲基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.67 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 5H), 1.31 - 1.15 (m, 3H)。(ESI): m/z = 436.2 $[M+1]^+$。

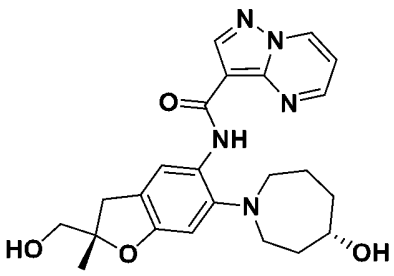
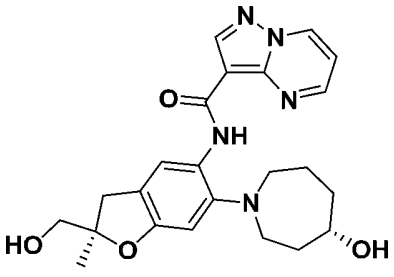
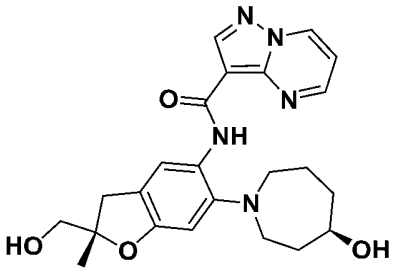
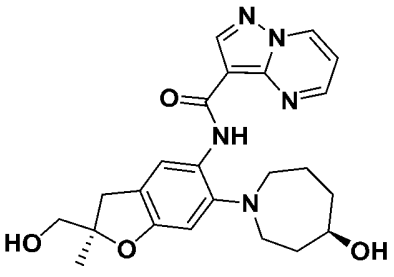
323及324	*N*-[(2*S*)-2-(羥基甲基)-6-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1-哌啶基]-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*R*)-2- (羥基甲基)-6-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1-哌啶基]-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例323，峰1：^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.45 (s, 1H), 8.85 - 8.75 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.75 -3.65 (m, 2H), 3.24 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.94 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.66 - 2.60 (m, 2 H), 1.90 - 1.70 (m, 5 H), 1.47 (s, 3 H), 1.27 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 466.2$[M+H]^+$。 實例324，峰2：^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 8.84 - 8.77(m, 3H), 8.42 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.94 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.65 - 2.62 (m, 2 H), 1.90 - 1.70 (m, 5 H), 1.47 (s, 3 H), 1.26 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 466.2$[M+H]^+$。
325	N-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.33 - 6.04 (m, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 487.5 $[M+H]^+$。

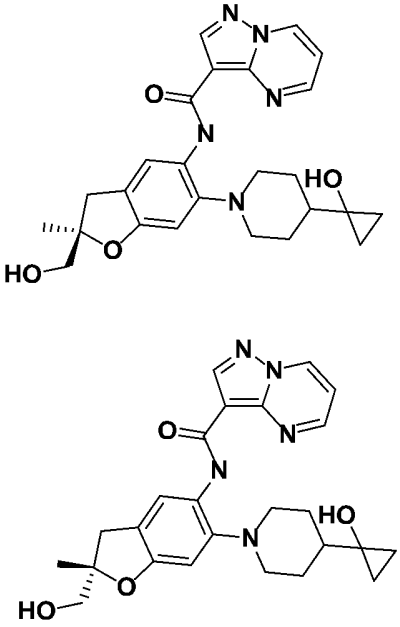
326及327	(S)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例326，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.18 - 5.88 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.24 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 11H), 2.50 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 487.1 $[M+1]^+$。 實例327，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.17 - 5.87 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.24 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 11H), 2.50 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 487.1 $[M+1]^+$。
328	N-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) 10.41 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H) , 3.19 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 470.1 $[M+H]^+$。

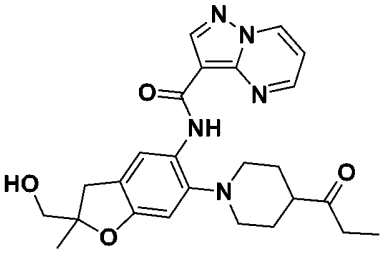
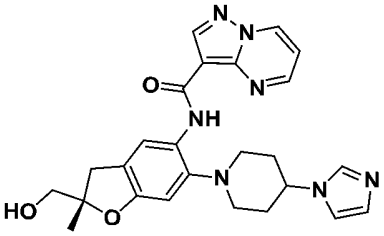
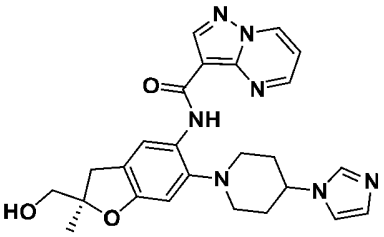
329、330、331及332	*N*-((*R*)-6-((*R*)-4-羥基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺、*N*-((*R*)-6-((*S*)-4-羥基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺、*N*-((*S*)-6-((*R*)-4-羥基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((*S*)-6-((*S*)-4-羥基-4-甲基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對及相對立體化學任意分配)	   	實例329，峰4：1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 4H), 2.07 - 1.86 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =452.2 $[M+1]^+$。 實例330，峰3：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.95 - 2.73 (m, 4H), 2.09 - 1.86 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =452.2 $[M+1]^+$。 實例331，峰2：1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.95 - 2.73 (m, 4H), 2.06 - 1.87 (m, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =452.2 $[M+1]^+$。 實例332，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H),

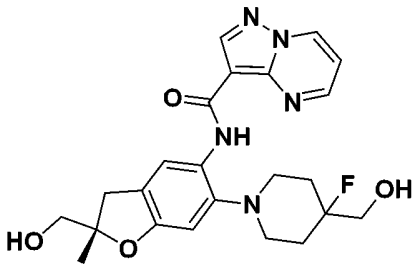
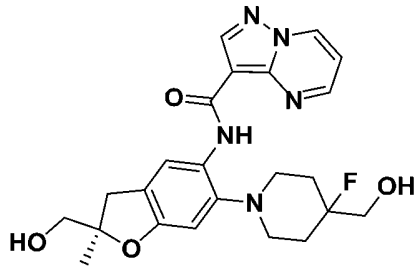
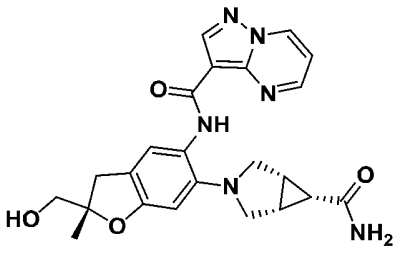
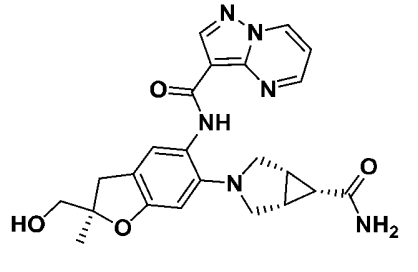
			7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.95 - 2.73 (m, 4H), 2.10 - 1.85 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =452.2 $[M+1]^+$。
333及334	(*R*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)	 	實例333，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =465.2 $[M+1]^+$。 實例334，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.43 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =465.2 $[M+1]^+$。

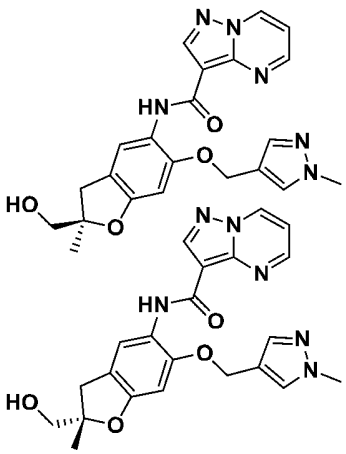
335及336	(*R*)-*N*-(6-(4-氰基哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(4-氰基哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)	 	實例336，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =433.2 $[M+1]^+$。 實例335，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =433.2 $[M+1]^+$。

337、338、339及340	*N*-((*R*)-6-((*R*)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺、*N*-((*R*)-6-((*S*)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺、*N*-((*S*)-6-((*R*)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((*S*)-6-((*S*)-4-羥基氮雜環庚烷-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對及相對立體化學任意分配)	   	實例337，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.18 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.75 (m, 5H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =438.2 $[M+1]^+$。 實例338，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.04 - 2.77 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =433.2 $[M+1]^+$。 實例339，峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.18 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.06 - 2.90 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 438.2 $[M+1]^+$。 實例340，峰4：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.45 (s,

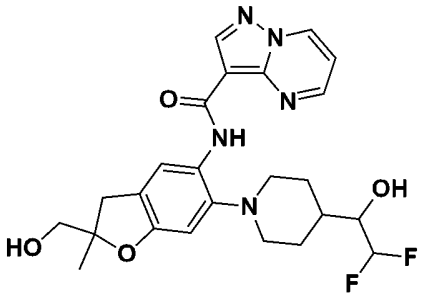
			1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.55 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 438.2 $[M+1]^+$。
341及342	*N*-[(2R)-6-[4-(1-羥基環丙基)-1-哌啶基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2S)-6-[4-(1-羥基環丙基)-1-哌啶基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例341，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (s, 1H), 8.95-8.90 (m, 1H), 8.78-8.77 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.08 - 2.06 (m, 2H), 1.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.80 - 1.78 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.02 - 0.99 (m, 1H), 0.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).LCMS (ESI): *m/z* = 464.0 $[M+H]^+$。 實例342，峰2：^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.50 (s, 1H), 8.90-8.85 (m, 1H), 8.75-8.65 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 1H), 0.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).LCMS (ESI): *m/z* = 464.1$[M+H]^+$。

343	*N*-[2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-丙醯基-1-哌啶基)-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.62 (s, 1H), 9.05-9.00 (m, 1H), 8.80-8.75 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.23 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 486.2 $[M+Na]^+$。
344及345	N-(6-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)	 	實例344，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.30 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.11 - 4.94 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 4H), 1.35 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =474.2 $[M+1]^+$。 實例345，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.30 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dt, J = 4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 4H), 1.35 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =474.1 $[M+1]^+$。

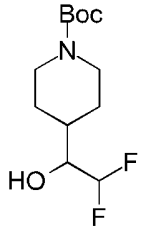
346及347	(*S*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(6-(4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)	 	(a)實例346，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 9.22 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 15.8, 5.8 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.95 - 2.76 (m, 5H), 2.40 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.20 - 1.99 (m, 2H), 1.82 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H)。LCMS(ESI): m/z = 470.2 $[M+H]^+$。 (b)實例347，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.22 (dt, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 2.1, 0.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 15.8, 5.9 Hz, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 5H), 2.44 - 2.36 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.82 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 470.2 $[M+H]^+$。
348及349	N-((*R*)-6-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((*S*)-6-((1*R*,5*S*,6*R*)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體	 	實例348，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 9.32 - 9.28 (m, 2H), 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 3.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =449.1 $[M+1]^+$。 實例349，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 9.32 - 9.28 (m, 2H), 8.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.44 (s,

	化學任意分配)		1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 3.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.24 - 3.16 (m, 3H), 3.12 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =449.1 $[M+1]^+$。
350及351	*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-(3-羥基-3-甲基-7-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例350，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.17 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 435.1 $[M+1]^+$。 實例351，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.13 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.03 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.17 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 435.1 $[M+1]^+$。

實例352. *N*-(6-(4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

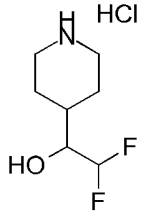


步驟A. 4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



向4-甲醯基-1-哌啶甲酸第三丁酯(1 g，4.69 mmol)於四氫呋喃(20 ml)中之溶液中添加二氟甲基三甲基矽烷(0.82 g，6.56 mmol)及1M氟化四丁基銨(0.47 ml，0.47 mmol)之四氫呋喃溶液。將混合物在氮氣氛圍下在17℃下攪拌15小時。反應物在減壓下濃縮，得到呈淡黃色油狀之4-(2,2-二氟-1-羥基-乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.4 g，100%產率)，其未經進一步純化直接使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.76 (td, *J* = 50.8, 4.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.41 - 1.37 (m, 1H),

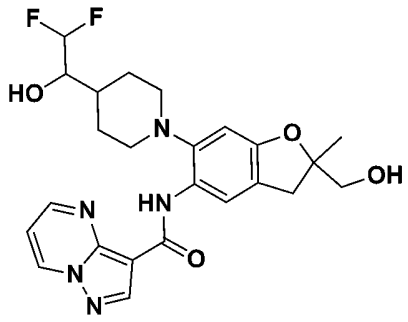
步驟B. 2,2-二氟-1-(哌啶-4-基)乙醇鹽酸鹽



向4-(2,2-二氟-1-羥基-乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.19 g，4.49 mmol)於乙酸乙酯(10 ml)中之溶液中添加含鹽酸(11 ml，4 M，45.33 mmol)之乙酸乙酯。將混合物在17℃下攪拌40分鐘且在減壓下濃縮，

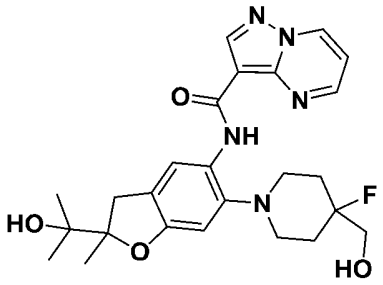
得到呈無色油狀之2,2-二氟-1-(4-哌啶基)乙醇鹽酸鹽(900 mg，99 %產率)，其未經進一步純化直接使用。

步驟C. *N*-(6-(4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



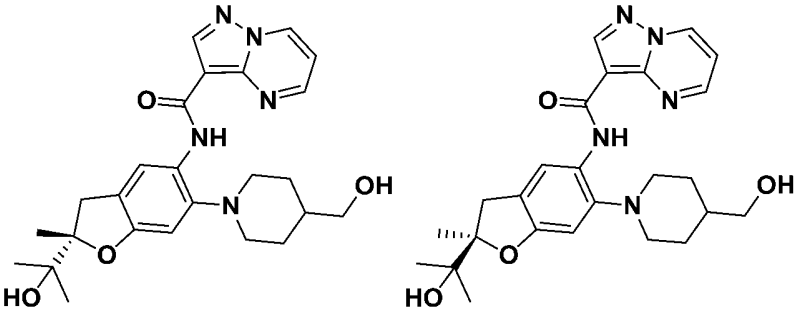
標題化合物以類似於實例6步驟A至C之方式製備，得到*N*-(6-(4-(2,2-二氟-1-羥基乙基)哌啶-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(0.12 g，3步53%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.08 - 9.04 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.22 - 7.20 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.95 (td, *J* = 41.6, 4.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 3H), 3.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.42 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 488.1 $[M+H]^+$。

實例353. *N*-[6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(308303452)



標題化合物以類似於實例157及158之方式製備，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-氟-4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(63 mg，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (s, 1H), 8.87 - 8.74 (m, 2H), 8.68 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 3.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.90 (m, 4H), 2.80 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 484.0 $[M+H]^+$。

實例354及355. *(S)*-*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*(R)*-*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



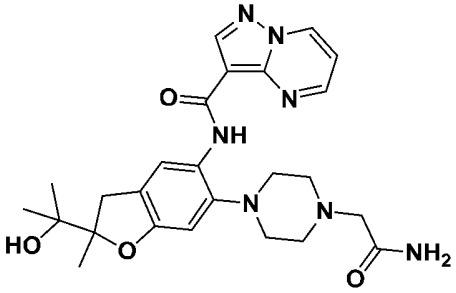
標題化合物以類似於實例157及158之方式製備，得到*(S)*-*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*(R)*-*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)。

實例354，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ10.47 (s, 1H), 9.36 - 9.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.90 - 8.88 (m, 1H), 8.67 (s, 1H),

8.30 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (dd *J* = 4.4, 7.2 Hz, 1H) , 6.68 (s, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 1.72 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.56 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 466.1 $[M+H]^+$。

實例355，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6)δ10.48 (s, 1H), 9.37 - 9.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.90 - 8.89 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 466.1 $[M+H]^+$。

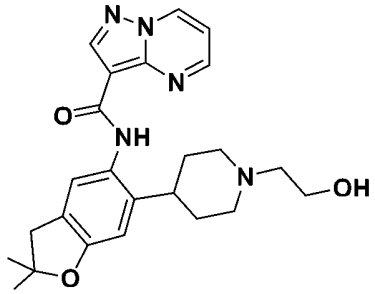
實例356. *N*-(6-甲基-2-嗎啉基-7-側氧基-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



標題化合物以類似於實例157及158之方式製備，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-*3H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(64.5 mg，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.37 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.13

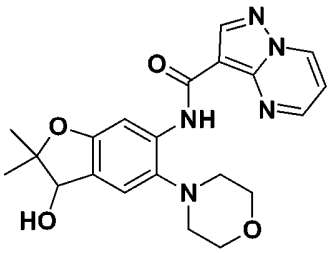
(s, 2H), 2.97 - 2.96 (m, 4H), 2.83 - 2.79 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 494.0 $[M+H]^+$。

實例357. *N*-(6-(1-(2-羥基乙基)哌啶-4-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

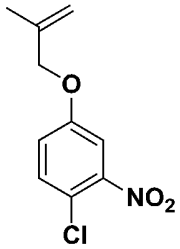


使*N*-[2,2-二甲基-6-(4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例62步驟D，50.8 mg，0.13 mmol)溶於乙腈(1.3 ml，24.7 mmol)中且用三甲胺(0.45 ml，3.24 mmol)處理，接著碘乙醇(29 mg，0.169 mmol)處理且在60℃下加熱72小時。接著濃縮反應混合物且藉由逆相HPLC來純化，得到呈固體狀之*N*-[6-[1-(2-羥基乙基)-4-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(13.8 mg，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 2H), 1.82 - 1.57 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 436.2 $[M+1]^+$。

實例358. *N*-(3-羥基-2,2-二甲基-5-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

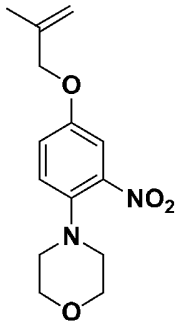


步驟A. 1-氯-4-((2-甲基烯丙基)氧基)-2-硝基苯



將碳酸銫(3.58 g，11.0 mmol)逐份添加至4-氯-3-硝基苯酚(1.74 g，10.0 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(25 ml)中之溶液中，接著添加3-溴-2-甲基-丙-1-烯(1.62 g，12.0 mmol)。將混合物攪拌3小時且過濾。濾液真空濃縮且殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。分離出有機相，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0-20%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈淡黃色油狀之1-氯-4-((2-甲基烯丙基)氧基)-2-硝基苯(2.00 g，88%產率)。MS (ESI): *m/z* =226[M-1]$^-$。

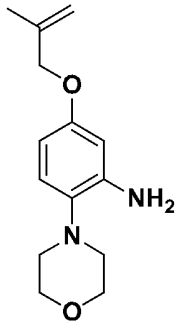
步驟B. 4-(4-((2-甲基烯丙基)氧基)-2-硝基苯基)嗎啉



將1-氯-4-(2-甲基烯丙基氧基)-2-硝基-苯(2.00 g，8.8 mmol)及嗎啉(23 ml，263 mmol)之混合物在密封小瓶中在100℃下加熱36小時。將混合物真空濃縮且殘餘物分配於乙醚與5%檸檬酸水溶液之間。分

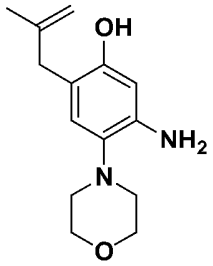
離出有機相，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0-20%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈黃色油狀之4-(4-((2-甲基烯丙基)氧基)-2-硝基苯基)嗎啉(2.11 g，78%產率)。MS (ESI): *m/z* =279[M+1]$^+$。

步驟C. 5-((2-甲基烯丙基)氧基)-2-嗎啉基苯胺



在65℃下經1小時時間將鐵(7.62 g，136.5 mmol)逐份添加至4-[4-(2-甲基烯丙基氧基)-2-硝基-苯基]嗎啉(2.11 g，6.82 mmol)及飽和氯化銨水溶液(12 ml)於甲醇(40 ml)中之混合物。30分鐘後，使反應冷卻至室溫，經矽藻土過濾且將沈澱用甲醇洗滌。濃縮濾液且殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。分離出有機相，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0-4%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到呈淡紅色油狀之5-((2-甲基烯丙基)氧基)-2-嗎啉基苯胺(1.06 g，62%產率)。MS (ESI): *m/z* =249[M+1]$^+$。

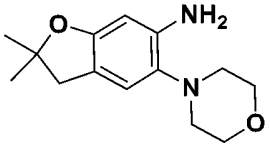
步驟D. 5-胺基-2-(2-甲基烯丙基)-4-嗎啉基苯酚



5-(2-甲基烯丙基氧基)-2-嗎啉基-苯胺(500 mg，2.01 mmol)於二甲基甲醯胺(6 ml)中之混合物進行180℃下微波加熱12小時。將混合物

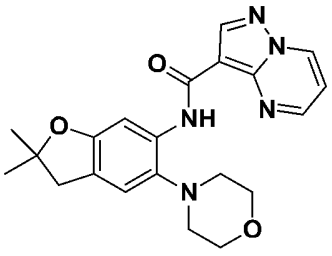
真空濃縮且殘餘物分配於乙醚與水之間。分離出有機相，用水(3×20 ml)及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到5-胺基-2-(2-甲基烯丙基)-4-嗎啉基苯酚(498 mg，100%產率)。MS (ESI): *m/z* =249[M+1]$^+$。

步驟E. 2,2-二甲基-5-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-6-胺



在5℃下將第三丁醇鉀(450 mg，4.0 mmol)逐份添加至5-胺基-2-(2-甲基烯丙基)-4-嗎啉基-苯酚於四氫呋喃(25 ml)中之溶液中。接著混合物在密封小瓶中在60℃下加熱2小時。將混合物真空濃縮且殘餘物分配於乙酸乙酯與1%檸檬酸水溶液之間。分離出有機相，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0-4%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到呈無色固體狀之2,2-二甲基-5-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-6-胺(234 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.83 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (dd, *J* =5.7, 3.4 Hz, 4H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 4H), 1.44 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* =249[M+1]$^+$。

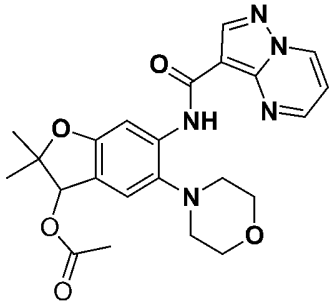
步驟F. *N*-(2,2-二甲基-5-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



2,2-二甲基-5-嗎啉基-3H-苯并呋喃-6-胺(234 mg，0.90 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯鹽酸鹽(254 mg，1.17 mmol)、*N*,*N*-二異丙

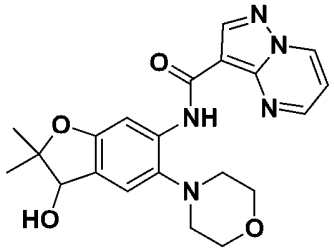
基乙胺(0.47 ml, 2.68 mmol)及4-二甲胺基吡啶(22 mg，0.18 mmol)於吡啶(6 ml)中之混合物進行110℃下微波加熱30分鐘。將混合物真空濃縮且殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。分離出有機相，用飽和檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0-100%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈淡黃色固體狀之N-(2,2-二甲基-5-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(309 mg，88%)。MS (ESI): *m/z* =394[M+1]$^+$。

步驟G. 乙酸2,2-二甲基-5-嗎啉基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基酯



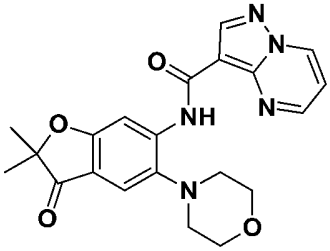
2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(196 mg，0.86 mmol)逐份添加至*N*-(2,2-二甲基-5-嗎啉基-3H-苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(309 mg，0.786 mmol)於乙酸(12 ml)中之溶液中。將混合物攪拌3小時，真空濃縮且殘餘物分配於乙酸乙酯與1 M碳酸鈉水溶液之間。分離出有機相，用碳酸鈉水溶液、水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0-60%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到乙酸2,2-二甲基-5-嗎啉基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基酯(290 mg，82%)。MS (ESI): *m/z* =452[M+1]$^+$。

步驟H. *N*-(3-羥基-2,2-二甲基-5-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將乙酸[2,2-二甲基-5-嗎啉基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-3-基]酯(280 mg，0.62 mmol)及氫氧化鋰(1M水溶液，1.55 mmol)於甲醇及四氫呋喃(4:1)之混合物中之混合物攪拌4小時。將混合物濃縮且殘餘物分配於乙酸乙酯與1%檸檬酸水溶液之間。分離出有機相且濃縮，得到呈無色固體狀之N-(3-羥基-2,2-二甲基-5-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(162 mg，62%)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.41 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J =6.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =410[M+1]$^+$。

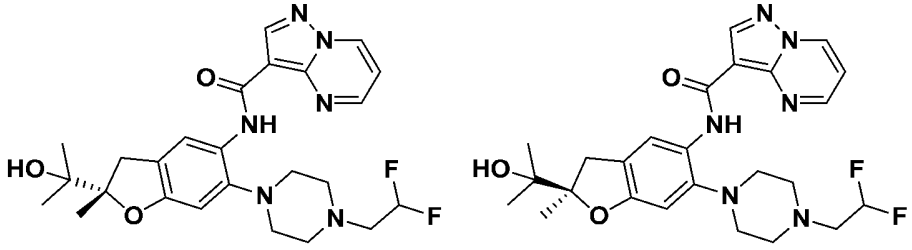
實例359. N-(2,2-二甲基-5-嗎啉基-3-側氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)(179 mg，0.42 mmol)逐份添加至N-(3-羥基-2,2-二甲基-5-嗎啉基-3H-苯并呋喃-6-基)吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(115 mg，0.28 mmol)於二氯甲烷(30 ml)中之溶液中。將混合物攪拌3小時。混合物經矽藻土過濾，濾液濃縮且殘餘物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離出有機相，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離劑100%乙酸異丙酯)來純化，接著自乙腈重結晶，得到呈無色固體狀之N-(2,2-二甲基-5-嗎啉基-3-側氧基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(26 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 9.42 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.95-2.83 (m, 4H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): m/z =408[M+1]$^+$。

實例360及361. *(R)*-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

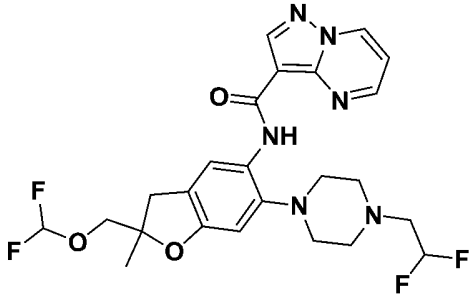


標題化合物以類似於實例157及158之方式製備，得到*(R)*-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

實例360，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.37 (s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 - 8.69 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.96 (tt, *J* = 55.9, 4.3 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.01 - 2.78 (m, 11H), 2.01 (s, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。(ESI): *m/z* = 501.2 $[M+1]^+$。

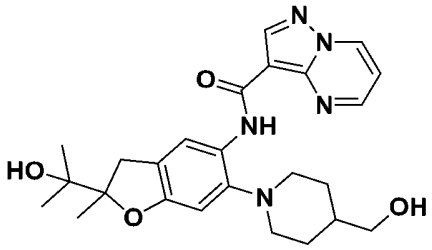
實例361，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.96 (tt, J = 55.9, 4.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.99 - 2.76 (m, 12H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。(ESI): m/z = 501.2 $[M+1]^+$。

實例362. *N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



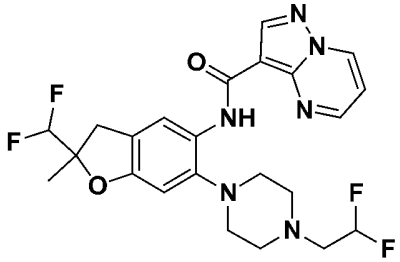
標題化合物以類似於實例155及156之方式製備，得到*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-((二氟甲氧基)甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d_4) δ 9.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.34 - 3.19 (m, 2H), 3.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.12 (s, 5H), 3.07 - 2.97 (m, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (s, 1H)。(ESI): m/z = 523.2 $[M+1]^+$。

實例363. *N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



標題化合物以類似於實例157及158之方式製備，得到*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-2-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.50 (s, 1H), 8.84 - 8.73 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.63 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.68 (dt, J = 11.4, 8.4 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。(ESI): m/z = 466.2 $[M+1]^+$。

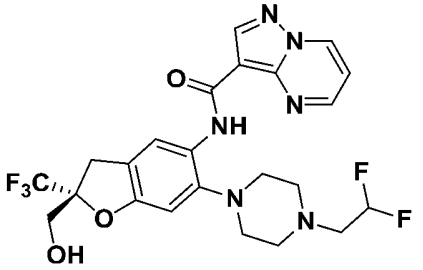
實例364. *N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(二氟甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

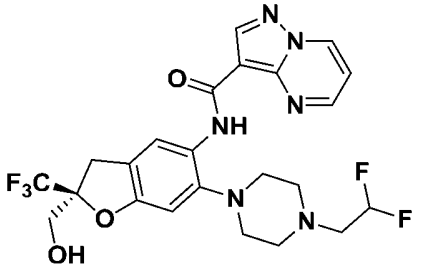


標題化合物以類似於實例50及51之方式製備，得到*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(二氟甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.38 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.85 (dt, *J* =

82.7, 55.8 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.08 - 2.80 (m, 11H), 1.54 (s, 3H)。(ESI): *m/z* = 493.2 $[M+1]^+$。

實例365及366. *(R)*-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





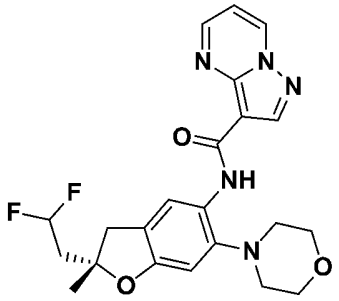
標題化合物以類似於實例153及154之方式製備，得到*(R)*-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺，絕對立體化學任意分配。

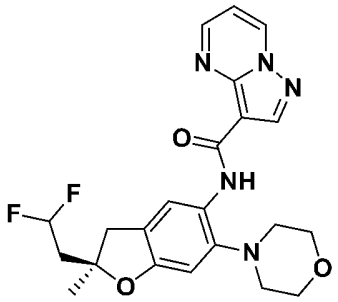
實例365，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.19 (tt, *J* = 55.7, 4.4 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.76 (qd, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 10H)。(ESI): *m/z* = 527.2 $[M+1]^+$。

實例366，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.19 (tt, *J* =

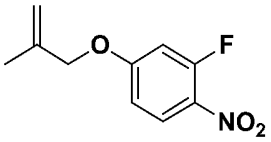
55.6, 4.2 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.75 (qd, *J* = 12.1, 5.8 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 10H)。(ESI): *m/z* = 527.2 $[M+1]^+$。

實例367及368. *N*-[(2*R*)-2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*S*)-2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





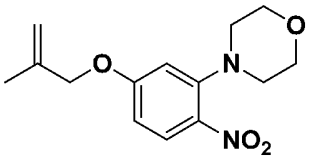
步驟A. 2-氟-4-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-苯



向3-氟-4-硝基苯酚(20.6 g，131.2 mmol)於乙腈中之溶液中添加3-溴-2-甲基丙烯(15.6 ml, 183.7 mmol)及碳酸鉀(25.4 g，183.7 mmol)。將反應混合物在55℃下攪拌13小時且接著冷卻至室溫且在攪拌下維持隔夜。將混合物用乙酸異丙酯稀釋且用水洗滌。將水相分離且用乙酸異丙酯萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且藉由管柱層析法(溶離梯度0-25%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈白色結晶固

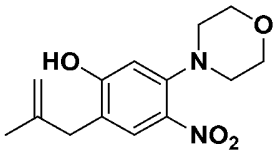
體狀之標題化合物(26.0 g，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 8.15 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 13.7, 2.7 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.3, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 5.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 3H)。

步驟B. 4-[5-(2-甲基烯丙基氧基)-2-硝基-苯基]嗎啉



向2-氟-4-(2-甲基烯丙基氧基)-1-硝基-苯(26.0 g，123.2 mmol)及碳酸鉀(56.2 g，406.6 mmol)於二甲亞碸(186.7 ml，2600 mmol)中之混合物添加嗎啉(10.7 ml，123.20 mmol)且混合物加熱至100℃。40分鐘後，使反應冷卻至室溫且用水及乙酸乙酯稀釋。分離出有機相且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。水相接著用乙酸乙酯(3次)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由管柱層析法(溶離梯度0-50%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈亮黃色-橙色結晶固體狀之標題產物(32.3 g，94%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 2H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 4H), 3.07 - 2.91 (m, 4H), 1.78 (s, 3H)。

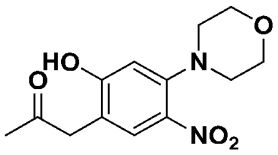
步驟C. 2-(2-甲基烯丙基)-5-嗎啉基-4-硝基-苯酚



將4-[5-(2-甲基烯丙基氧基)-2-硝基-苯基]嗎啉(375 mg，1.35 mmol)於二甲基甲醯胺(2 ml)中之溶液在220℃下加熱60分鐘。使反應

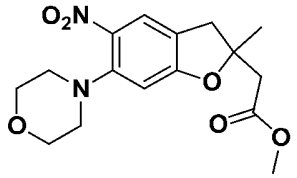
冷卻至室溫且用乙酸異丙酯及鹽水稀釋。將水相分離且用乙酸異丙酯(3次)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且藉由管柱層析法來純化(溶離梯度0-50%乙酸異丙酯:庚烷)，得到所需產物(44.1 mg，11.8%產率)以及回收之起始物質及不需要之區位異構體。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 5H), 3.20 (s, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 5H), 1.66 (s, 3H)。

步驟D. 1-(2-羥基-4-嗎啉基-5-硝基-苯基)丙-2-酮



向2-(2-甲基烯丙基)-5-嗎啉基-4-硝基-苯酚(283.5 mg，1.02 mmol)於水(0.08 M)及二噁烷(0.03 M)中之溶液中添加四氧化鋨(0.08 M第三丁醇溶液，0.6 ml，0.05 mmol)，接著添加過碘酸鈉(435.8 mg，2.04 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌隔夜，傾倒至水中且用二氯甲烷萃取。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由管柱層析法(溶離梯度0-100%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到所需產物(135.2 mg，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。

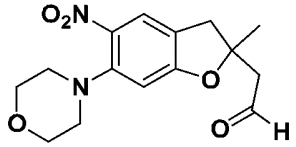
步驟E. 2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙酸甲酯



將1-(2-羥基-4-嗎啉基-5-硝基-苯基)丙-2-酮(1.7 g，6.07 mmol)、

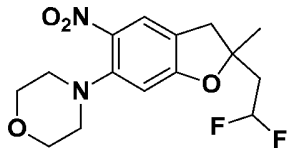
(三苯基亞磷烷基)乙酸甲酯(2.13 g，6.37 mmol)於氯仿(100 ml)中之混合物在60℃下攪拌2小時。添加三乙胺(6 ml)且將混合物在60℃下攪拌12小時。接著反應物濃縮且藉由管柱層析法(溶離劑3%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙酸甲酯(1.6 g，78%產率)。(ESI): *m/z* = 337.1 $[M+1]^+$。

步驟F. 2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙醛



在-78℃下經5分鐘向氫化二異丁基鋁(2.01 ml, 2.01 mmol)於二氯甲烷(10 ml)中之混合物逐滴添加2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙酸甲酯(450.0 mg，1.34 mmol)且將反應維持2小時。混合物用十水合硫酸鈉淬滅，過濾，濃縮且藉由管柱層析法(溶離劑15%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙醛(450 mg，99%產率)。(ESI): *m/z* = 307.1 $[M+1]^+$。

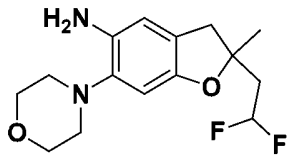
步驟G. 4-[2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]嗎啉



在-78℃下二乙基胺基三氟化硫(1.48 g，7.35 mmol)於二氯甲烷(30 ml)中之混合物逐滴添加至2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙醛(450.0 mg，1.47 mmol)且將反應維持30分鐘，接著室溫12小時。將混合物濃縮且藉由管柱層析法(溶離劑15%乙酸乙酯:石油

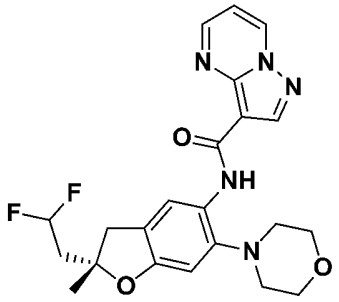
醚)來純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基]嗎啉(320 mg，63%產率)。(ESI): *m/z* = 329.1 $[M+1]^+$。

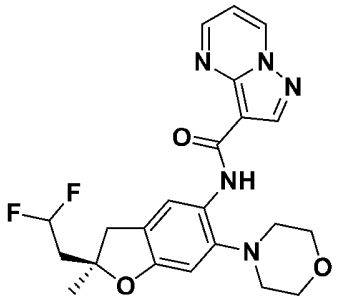
步驟H. 2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺



標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到呈無色油狀之2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-胺(245 mg，84 %產率)。(ESI): *m/z* = 299.1 $[M+1]^+$。

實例367及368. *N*-[(2*R*)-2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*S*)-2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





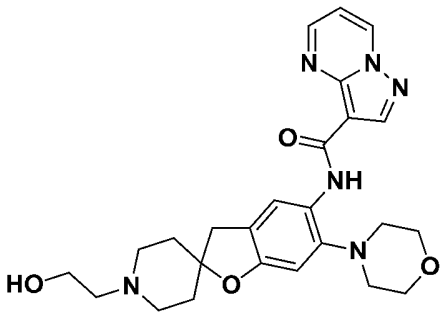
標題化合物以類似於實例29及30之方式製備，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2*R*)-2-(2,2-二氟乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(130 mg，36%產率)及*N*-[(2*S*)-2-(2,2-二氟乙

基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(120 mg，33%產率)。

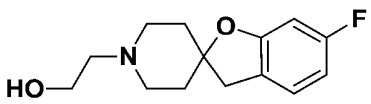
實例367，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.83 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.81 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.35 (td, J = 17.4, 4.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H) 。MS (ESI): *m/z* = 444.2 $[M+1]^+$。MS (ESI): *m/z* = 299.1 $[M+1]^+$。

實例368，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J* = 4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.21 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.01 (d, *J*= 15.8 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.36 (td, *J* = 17.4, 4.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 299.1 $[M+1]^+$。

實例369. *N*-[1'-(2-羥基乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



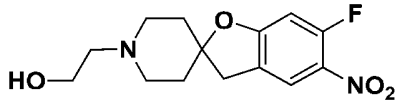
步驟A. 2-(6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇



向6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶(實例142，步驟C；414.0 mg，2

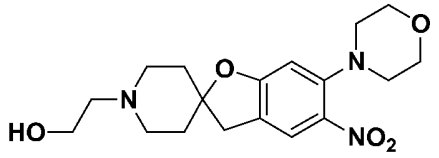
mmol)於乙腈(15 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(689.2 mg，4.99 mmol)及2-溴乙醇(374.5 mg，3 mmol)。將反應在45℃下攪拌12小時，冷卻至室溫，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇(561 mg，*定量*)。MS (ESI): *m/z* = 252.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 2-(6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇



向2-(6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇(510.0 mg，2 mmol)於二氯甲烷(9 ml)中之溶液中添加發煙硝酸(1 ml，16 mmol)且將反應攪拌2小時。將反應用飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅且用二氯甲烷(2次)萃取。合併之有機相分離出，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之2-(6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇(374 mg，35%產率)。MS (ESI): *m/z* = 297.1 $[M+1]^+$。

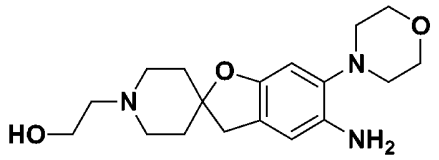
步驟C. 2-(6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇



將碳酸鉀(435.2 mg，3.16 mmol)、嗎啉(0.33 ml, 3.79 mmol)及2-(6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇(374.0 mg，1.26 mmol)於乙腈(10 ml)中之混合物攪拌2小時。將反應物用水稀釋且用乙酸乙酯(2次)萃取。合併之有機相分離出，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(溶離劑1:10甲醇:二氯甲烷)來純化，得到呈橙色固體狀之2-(6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋

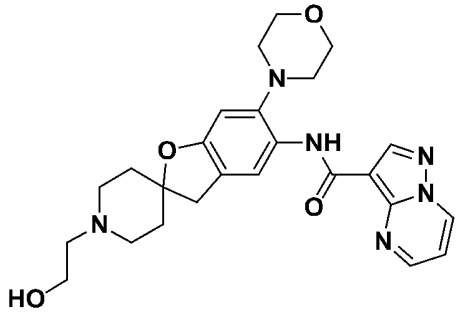
喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇(214 mg，47%產率)。MS (ESI): *m/z* =364.2 $[M+1]^+$。

步驟D. 2-(5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇



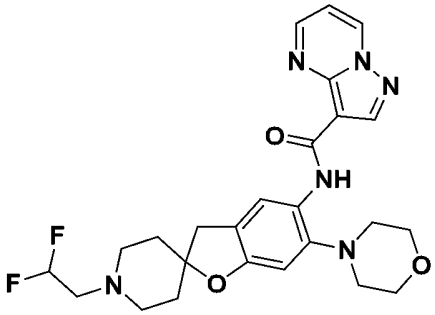
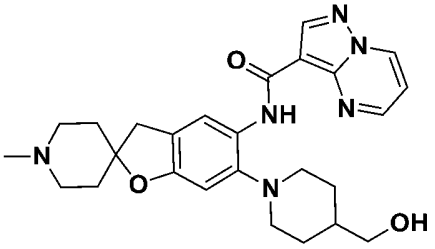
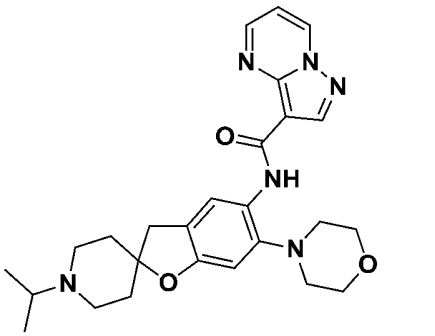
標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到呈黃色油狀之2-(5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇(160 mg，64%產率)。(ESI): *m/z* = 334.2 $[M+1]^+$。

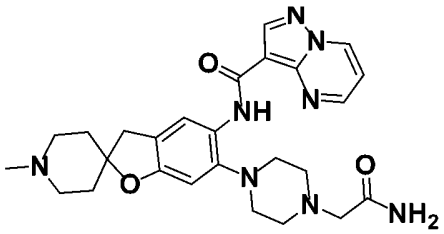
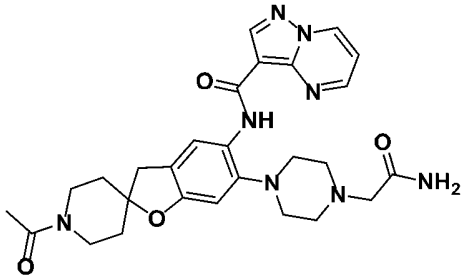
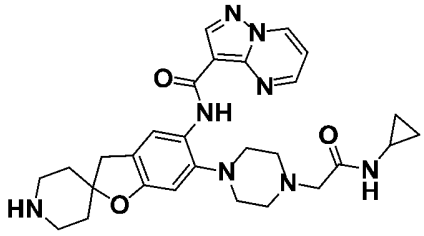
步驟E. 2-(5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)乙醇

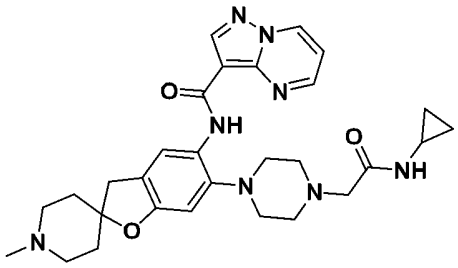
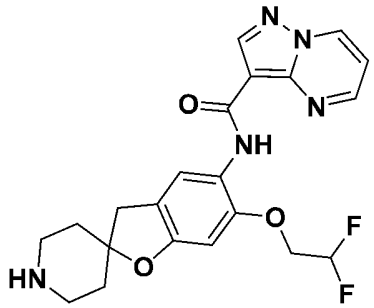
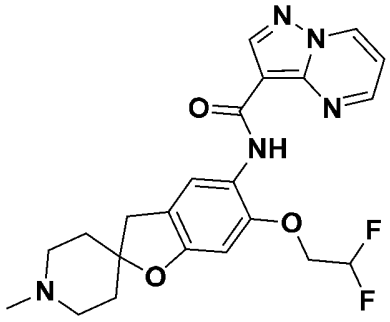


標題化合物以類似於實例1步驟C之方式製備，得到呈黃色固體狀之2N-[1'-(2-羥基乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(91 mg，40%產率)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.47 (s, 1H), 8.87 - 8.74 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.95 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.92 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.74 - 2.57 (m, 4H), 2.00 (dt, J = 13.3, 4.3 Hz, 2H), 1.83 (ddd, J = 13.2, 8.8, 4.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H)。(ESI): *m/z* = 479.2 $[M+1]^+$。

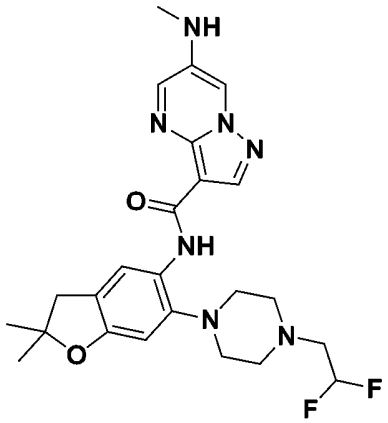
表11. 以類似於實例152之方式，製得以下實例：

實例	名稱	結構	NMR，MS
370	*N*-[1'-(2,2-二氟乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.47 (s, 1H), 8.87 - 8.74 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.91 (tt, *J* = 56.1, 4.3 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.92 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.88 - 2.65 (m, 6H), 1.99 (dt, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 2H), 1.84 (ddd, *J* = 13.5, 9.3, 4.2 Hz, 2H)。MS (ESI): m/z =499.2 $[M+1]^+$。
371	*N*-(6-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-1'-甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.51 (s, 1H), 8.88 - 8.73 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.76 - 2.42 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.90 - 1.67 (m, 6H)。(ESI): *m/z* = 477.2 $[M+1]^+$。
372	*N*-(1'-異丙基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.39 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 3.21 - 3.06 (m, 3H), 2.82 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.08 (dt, J = 50.5, 14.3 Hz, 4H), 1.30 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 6H)。(ESI): *m/z* = 477.3 $[M+1]^+$。

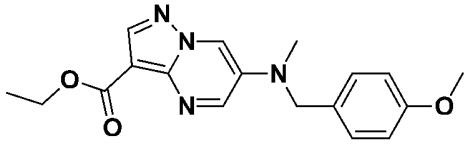
373	*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-1'-甲基-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 9.00-8.95 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H) , 7.17 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.03 - 3.00 (m, 4H), 2.84 - 2.83 (m, 4H), 2.74 - 2.72 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 505.2 $[M+H]^+$。
374	*N*-(1'-乙醯基-6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 9.00-8.95 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.35(dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 4H), 2.85 (s, 4H), 2.74 - 2.72 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.86 - 1.66 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/z = 533.2 $[M+H]^+$。
375	*N*-(6-(4-(2-(環丙基胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (s, 1H), 8.90-8.85 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75-8.70 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 4H), 3.08 (s, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 6H), 2.78 - 2.74 (m, 5H), 1.93 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H), 0.84 - 0.81 (m, 2H), 0.55-0.50 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z = 531.3 $[M+H]^+$。

376	*N*-(6-(4-(2-(環丙基胺基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-1'-甲基-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.36 (s, 1H), 8.84 - 8.82 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.72-8.70 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 4H), 2.76 - 2.74 (m, 5H), 2.65 - 2.61 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.04 - 2.02 (m, 2H), 2.00 - 1.98 (m, 2H), 0.84 - 0.82 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/*z* = 545.3 $[M+H]^+$。
377	*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.40-9.35 (m, 1H), 8.85-8.75 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 - 6.40 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 3.32 - 3.15 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 4H)。LCMS (ESI): m/*z* = 430.1 $[M+H]^+$。
378	*N*-(6-(2,2-二氟乙氧基)-1'-甲基-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.84 - 8.80 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.40 - 6.10 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.02 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.68 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/*z* = 444.2 $[M+H]^+$。

實例379. *N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

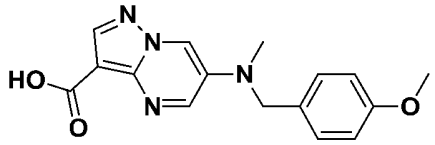


步驟A. 6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯



將6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.5 g，5.55 mmol)、*N*-(4-甲氧基苯甲基)-*N*-甲基胺(1.67 g，11.04 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(2.75 ml，16.63 mmol)於乙醇(25ml)中之混合物在85℃下攪拌96小時。混合物濃縮至乾且殘餘物藉由管柱層析法(溶離劑50%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1120 mg，57.5%產率)。(ESI): *m/z* = 341.2 $[M+1]^+$。

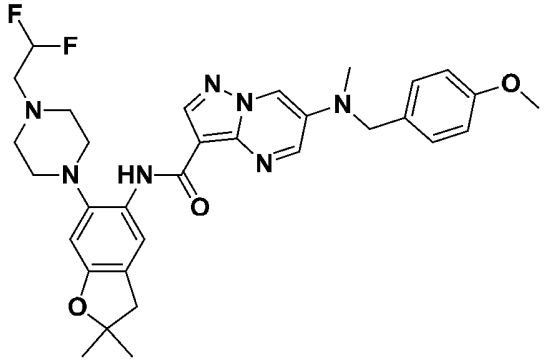
步驟B. 6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



將6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(50 mg，0.15 mmol)及水合氫氧化鋰(7.0 mg，0.17 mmol)於四氫呋喃(1ml)、甲醇(1 ml)及水(1 ml)中之混合物在密封管中在微波照射下

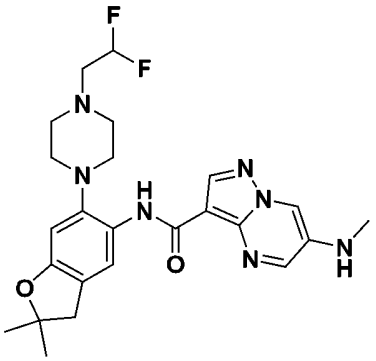
在100℃下攪拌45分鐘。混合物用2N HCl中和且濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(50 mg，98%產率)。(ESI): *m/z* = 313.1 $[M+1]^+$。

步驟C. *N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



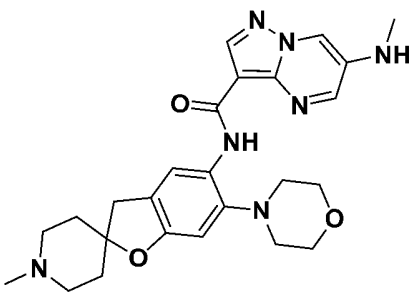
將6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺(120.0 mg，0.39 mmol)、6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(150.0 mg，0.48 mmol)、HATU (300.0 mg，0.79 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.3 ml，1.72 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 ml)中之混合物攪拌12小時。反應接著藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250mm c18，10um，水中乙腈50-70% (10 mM碳酸氫銨))來純化，得到*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(96 mg，41%產率)。

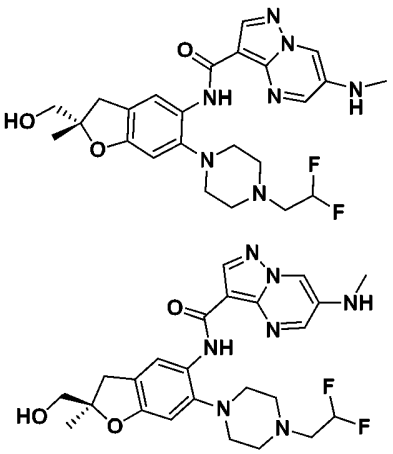
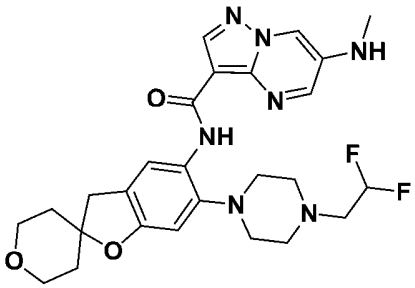
步驟D. *N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



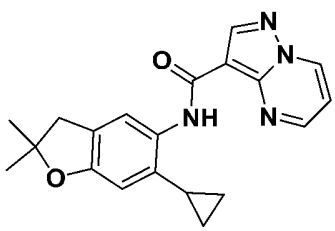
將*N*-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基-甲基-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(120 mg，0.2 mmol)及三氟乙酸(2 ml，0.2000mmol)在二氯甲烷(6 ml)中攪拌3小時。反應接著藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250mm c18，10um，水中乙腈50-70% (10 mM碳酸氫銨))來純化，得到N-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(60 mg，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 14H), 1.41 (s, 6H)。(ESI): *m/z* = 502.2 $[M+1]^+$。

表12. 以類似於實例64之方式，製得以下實例：

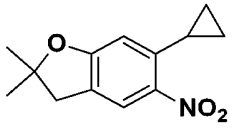
實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
380	*N*-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.31 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 4H)。(ESI): m/z = 478.3 $[M+1]^+$。

381及382	*(S)*-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*(R)*-*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例381，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.44 - 6.32 (m, 1H), 6.26 - 6.01 (m, 1H), 5.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.66 (m, 14H), 1.33 (s, 3H)。(ESI): m/z = 502.2 $[M+1]^+$。 實例382，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.48 - 6.30 (m, 1H), 5.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 15.6, 4.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 14H), 1.33 (s, 3H)。(ESI): m/z = 502.2 $[M+1]^+$。
383	*N*-(6-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 20.7, 3.1 Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.44 - 6.31 (m, 1H), 3.77 (dt, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (dt, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 12H), 1.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H)。^{19}F NMR (376 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ -118.43。(ESI): m/z = 528.3 $[M+1]^+$。

實例384. *N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

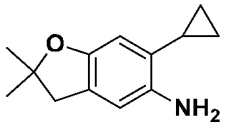


步驟A. 6-環丙基-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃



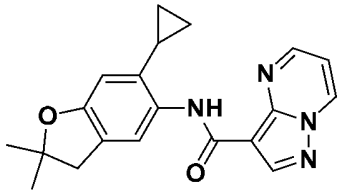
將6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(300.0 mg，1.1 mmol)、環丙基硼酸(142.1 mg，1.65 mmol)、三環己基膦(61.84 mg，0.22 mmol)、乙酸鈀(24.75 mg，0.11 mmol)及磷酸鉀(819.12 mg，3.86 mmol)於甲苯(8 ml)及水(1 ml)中之混合物在微波條件下在110℃下在氮氣下攪拌2小時。反應物濃縮至乾且殘餘物溶於乙酸乙酯(20 ml)中且將所得有機相用水(2次)及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，濃縮至乾且藉由管柱層析法(溶離劑25%乙酸乙酯:異己烷)來純化，得到呈黃色油狀之6-環丙基-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(220 mg，86%產率)。MS (ESI): *m/z* = 234.2 $[M+1]^+$。

步驟B. 6-環丙基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺



標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到6-環丙基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺(100 mg，96 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.54 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 0.96 - 0.82 (m, 2H), 0.65 - 0.53 (m, 2H)。

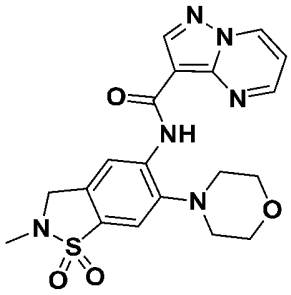
步驟C.*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



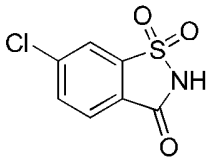
標題化合物以類似於實例378步驟C之方式製備，得到*N*-(6-環丙

基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(120 mg，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 1.92 (td, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.73 - 0.62 (m, 2H)。MS (ESI): *m/z* = 349.2 $[M+1]^+$。

實例385. *N*-(2-甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-1,2-苯并噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

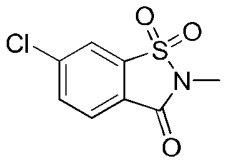


步驟A. 6-氯-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮



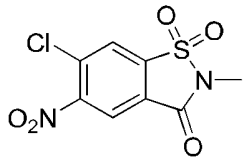
向4-氯-2-(氯磺醯基)苯甲酸甲酯(500 mg，1.86 mmol)於四氫呋喃(10 ml)中之混合物添加氫氧化銨(2 ml，28%)。將混合物在室溫下攪拌1小時且接著濃縮，得到呈白色固體狀之6-氯-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(400 mg)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): m/z =218.1 $[M+1]^+$。

步驟B. 6-氯-2-甲基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮



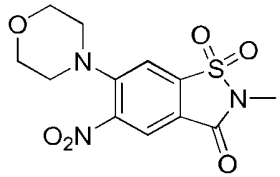
將6-氯-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(400 mg，1.84 mmol)、碘甲烷(391 mg，2.76 mmol)及碳酸銫(898 mg，2.76 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(6 ml)中之混合物在密封管中在80℃下攪拌12小時。添加水且將反應物用乙酸乙酯(20 mL)萃取。分離出有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈棕色固體狀之6-氯-2-甲基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(340 mg)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): m/z =232.1 $[M+1]^+$。

步驟C.1 6-氯-2-甲基-5-硝基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮



向6-氯-2-甲基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(500 mg，2.16 mmol)於發煙硫酸(6 ml)中之混合物逐滴添加發煙硝酸(2 ml)。將混合物在70℃下攪拌12小時。使反應冷卻至室溫且傾倒至冰水中。將反應物用乙酸乙酯(2×20 ml)萃取。將有機相合併，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(溶離劑1:5乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈白色固體狀之6-氯-2-甲基-5-硝基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(52 mg，3步9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.32 (s, 3H)。

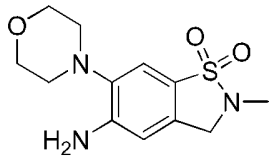
步驟D. 2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮



將6-氯-2-甲基-5-硝基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(38 mg，0.14 mmol)於乙腈(3 ml)中之混合物用嗎啡(20 mg，0.21 mmol)處理且

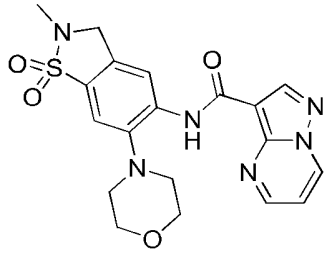
在周圍溫度下攪拌2小時。添加水且將反應物用乙酸乙酯洗滌。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(43 mg，96%)。MS (ESI): m/z =328.1 $[M+1]^+$。

步驟E. 2-甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-1,2-苯并噻唑-5-胺



向2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-1,1-二側氧基-1,2-苯并噻唑-3-酮(43 mg，0.13 mmol)於四氫呋喃(8 ml)中之混合物逐滴添加硼烷-四氫呋喃複合物(1 M四氫呋喃溶液，3 ml，3 mmol)。將混合物在65℃下攪拌12小時。添加甲醇且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物濃縮，得到呈無色油狀之2-甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-1,2-苯并噻唑-5-胺(35 mg)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): m/z =284.1 $[M+1]^+$。

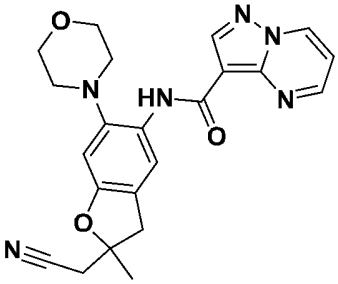
步驟F. *N*-(2-甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-1,2-苯并噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



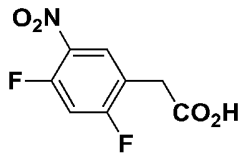
向碳酸鉀(30 mg，0.21 mmol)、2-甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-1,2-苯并噻唑-5-胺(35 mg，0.12 mmol)於甲苯(10 ml)中之混合物添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(24 mg，0.13 mmol，實例3步驟B)。將混合物在110℃下攪拌4小時，濃縮且藉由製備型HPLC (Waters，

XBridge C18，4.6×150mm，3.5μm，A：乙腈，30%-45%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(2-甲基-6-嗎啉基-1,1-二側氧基-3H-1,2-苯并噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(15 mg，28%)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.41 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 9.00 (dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.91-3.88 (m, 4H), 2.95-2.93 (m, 4H), 2.81 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =429.2 $[M+1]^+$。

實例386. *N*-[2-(氰基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

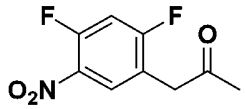


步驟A. 2-(2,4-二氟-5-硝基苯基)乙酸



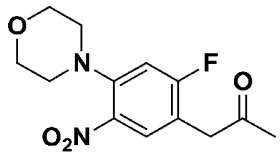
在0℃下向(2,4-二氟-苯基)乙酸(200.0 g，1.16 mol)於硫酸(825 ml)中之溶液中逐滴添加硝酸(69%，82.5 ml)。將反應混合物在0℃下攪拌45分鐘且接著傾倒至冰水中。所得沈澱藉由過濾來收集，用水洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之2-(2,4-二氟-5-硝基苯基)乙酸(216.0 g，85%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.8, 10.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H)。^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -100.6 (d, *J* = 15.0 Hz, 1F), -111.9 (d, *J* = 15.0 Hz, 1F)。

步驟B. 1-(2,4-二氟-5-硝基苯基)丙-2-酮



在0℃下向2-(2,4-二氟-5-硝基苯基)乙酸(216.0 g，996 mmol)於乙酸酐(562 ml)中之溶液中逐滴添加1-甲基咪唑(79.4 ml，996 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌90分鐘。將反應用冰水淬滅且接著用飽和碳酸氫鈉水溶液調至pH=7~8。將所得混合物用乙酸乙酯(500 ml × 4)萃取且將合併之有機相分離且經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮成小體積且藉由管柱層析法來純化，得到化合物1-(2,4-二氟-5-硝基苯基)丙-2-酮(34 g，64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

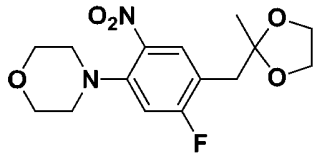
步驟C. 1-(2-氟-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮



在室溫下向1-(2,4-二氟-5-硝基苯基)丙-2-酮(105.0 g，0.49 mol)於二甲基甲醯胺(1.0 L)中之溶液中添加碳酸鉀(135 g，0.98 mol)及嗎啉(51.0 g，0.59 mol)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時且添加水(5 L)。將所得混合物用乙酸乙酯(1 L × 3)萃取。將合併之有機相分離出，用鹽水(1 L)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。所得半固體懸浮於乙酸乙酯:石油醚(1:2，300 ml)之混合物中且攪拌30分鐘。在過濾後獲得呈黃色固體狀之1-(2-氟-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮(105 g，76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.06 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H)。

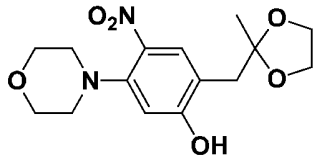
步驟D. 4-(5-氟-4-((2-甲基-1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)-2-硝基

苯基)嗎啉



將1-(2-氟-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮(132.0 g，0.468 mol)、乙-1,2-二醇(86.8 g，1.404 mol)及對甲苯磺酸(8.8 g，46.8 mmol)於甲苯(1 L)中之混合物在迪恩-斯托克設備下回流隔夜以移除水。使反應混合物冷卻至室溫且添加碳酸氫鈉水溶液(500 ml)。將所得混合物用乙酸乙酯(500 ml × 3)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-(5-氟-4-((2-甲基-1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)-2-硝基苯基)嗎啉(150 g，98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 6H), 3.04 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.94 (s, 2H), 1.34 (s, 3H)。

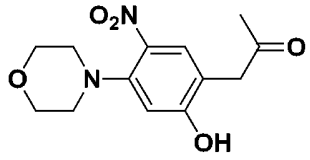
步驟E. 2-((2-甲基-1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)-5-嗎啉基-4-硝基苯酚



在氮氣氛圍下向4-(5-氟-4-((2-甲基-1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)-2-硝基苯基)嗎啉(15 g，46 mmol)於二甲亞碸(100 ml)中之溶液中添加氫氧化鉀(5.1 g，92 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌4小時且接著冷卻至室溫。將混合物傾倒至冰水(1000 ml)中且pH值用4N HCl水溶液調至pH=5~6。將所得混合物用乙酸乙酯(200 ml × 4)萃取且合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到2-((2-甲基-

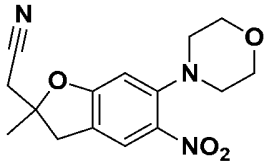
1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)-5-嗎啉基-4-硝基苯酚(15 g)，其未經進一步純化即使用。

步驟F. 1-(2-羥基-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮



向2-((2-甲基-1,3-二氧雜環戊烷-2-基)甲基)-5-嗎啉基-4-硝基苯酚(15.0 g，46 mmol)於四氫呋喃(100 ml)及水(100 ml)中之溶液中添加對甲苯磺酸(8.4 g，49 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌4小時且接著冷卻至室溫。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200 ml)且將所得混合物用乙酸乙酯(200 ml × 3)萃取。將合併之有機層分離出，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(溶離劑1:2乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之1-(2-羥基-4-嗎啉基-5-硝基苯基)丙-2-酮(4.8 g，2步37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H)。

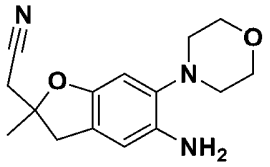
步驟G. 2-(2-甲基-5-嗎啉基-6-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙腈



將1-(2-羥基-5-嗎啉基-4-硝基-苯基)丙-2-酮(300.0 mg，1.07 mmol)、(三苯基亞磷烷基)乙腈(338.7 mg，1.12 mmol)於氯仿(15 ml)中之混合物在60℃下攪拌3小時。添加三乙胺(4 ml)且將混合物在60℃下攪拌12小時。反應接著濃縮且藉由管柱層析法(溶離劑33%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲基-5-嗎啉基-6-硝基-

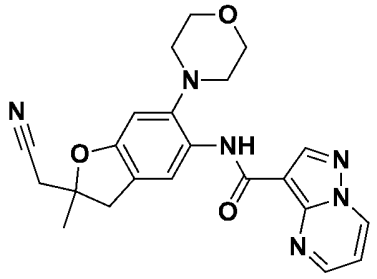
3H-苯并呋喃-2-基)乙腈(71 mg，18%產率)。MS (ESI): m/z =304.1 $[M+1]^+$。

步驟H. 2-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-基)乙腈



標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到呈棕色油狀之2-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-基)乙腈(70 mg，90%產率)。(ESI): *m/z* = 274.2 $[M+1]^+$。

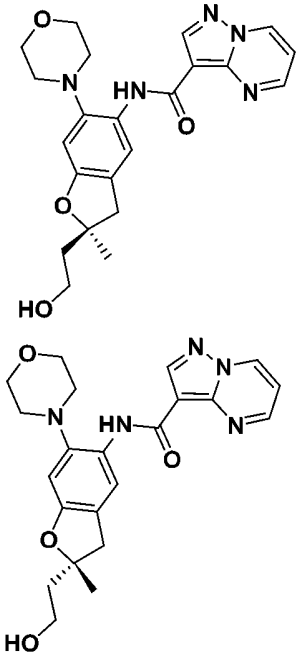
步驟I. *N*-[2-(氰基甲基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



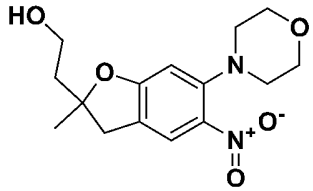
標題化合物以類似於實例1步驟C之方式製備，得到呈黃色固體狀之2N-[1'-(2-羥基乙基)-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(91 mg，40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.49 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.77-8.78 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 4.0, 6.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 4H), 3.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.91-2.93 (m, 4H), 2.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H) 。(ESI): *m/z* = 419.1 $[M+1]^+$。

實例387及388. (*S*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-

2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

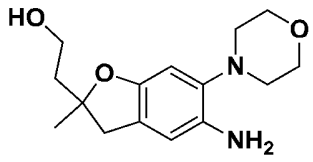


步驟A. 2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙醇



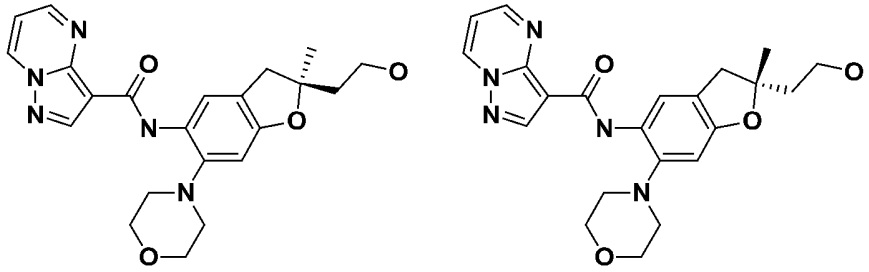
在0℃下向含硼氫化鈉(113.0 mg，2.97 mmol)之四氫呋喃(12 ml)及乙醇(3ml)之混合物中添加氯化鋰(124.9 mg，2.97 mmol)，接著2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙酸甲酯(實例367及368，步驟E；200.0 mg，0.59 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時且用氯化銨水溶液(20 ml)淬滅。分離出有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)乙醇(180 mg，82%產率)。(ESI): *m/z* = 309.2。

步驟B. 2-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-基)乙醇



標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到呈白色油狀之2-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-基)乙醇(130 mg，70 %產率)。(ESI): *m/z* = 279.3 $[M+1]^+$。

步驟C. (*R*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



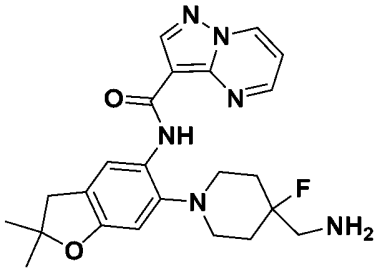
標題化合物以類似於實例1步驟C之方式製備，得到呈黃色固體狀之(*R*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(91 mg，40%產率)，立體化學任意分配。

實例387，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 (s, 1H), 8.90 - 8.70 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 6H), 3.18 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.94 - 2.90 (m, 4H), 1.99 (dt, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (s, 2H)。(ESI): *m/z* = 424.2 $[M+1]^+$。

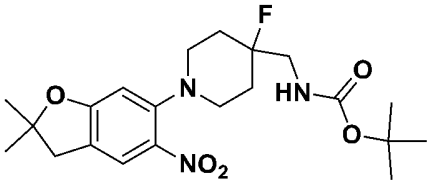
實例388，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 (s, 1H), 8.98 - 8.70 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 26.9, 22.3 Hz, 6H), 3.18 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.90 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.50

(s, 3H), 1.25 (s, 2H)。(ESI): *m/z* = 424.2 $[M+1]^+$。

實例389. *N*-[6-[4-(胺基甲基)-4-氟-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

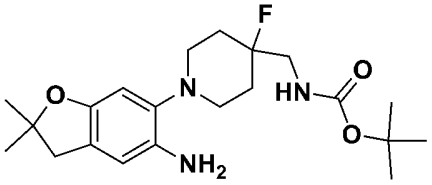


步驟A. *N*-[[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-氟-4-哌啶基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



標題化合物以類似於實例13步驟A之方式製備，得到呈黃色固體狀之*N*-[[1-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-氟-4-哌啶基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(416 mg，94 %產率)。(ESI): *m/z* = 424.2 $[M+1]^+$。

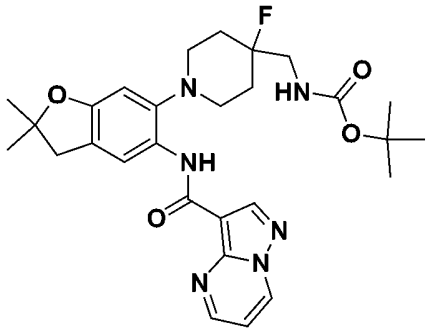
步驟B. *N*-[[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-氟-4-哌啶基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到呈黃色油狀之*N*-[[1-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-4-氟-4-哌啶基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(370 mg，80 %產率)。(ESI): *m/z* = 394.3 $[M+1]^+$。

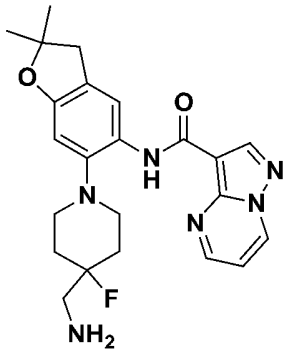
步驟C. *N*-[[1-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-

苯并呋喃-6-基]-4-氟-4-哌啶基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



標題化合物以類似於實例1步驟C之方式製備，得到呈黃色固體狀之*N*-[[1-[2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)-3H-苯并呋喃-6-基]-4-氟-4-哌啶基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(487 mg，96%產率)。(ESI): *m/z* = 539.3 $[M+1]^+$。

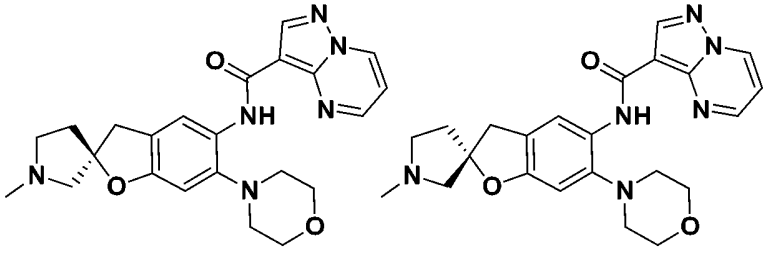
步驟D. *N*-[6-[4-(胺基甲基)-4-氟-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



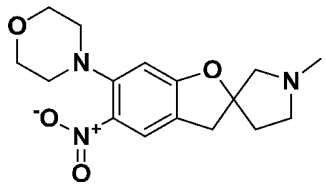
標題化合物以類似於實例3步驟M之方式製備，得到呈淡黃色泡沫狀之*N*-[6-[4-(胺基甲基)-4-氟-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(300 mg，76%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.42 (s, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 2H), 8.68 (dt, *J* = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.07 - 2.85 (m, 8H), 2.11 - 1.87 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H)。(ESI): *m/z* = 439.3 $[M+1]^+$。

實例390及391. (*R*)-N-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡

咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-N-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

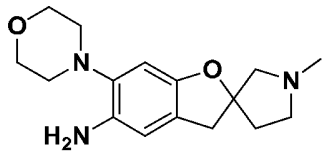


步驟A. 1'-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]



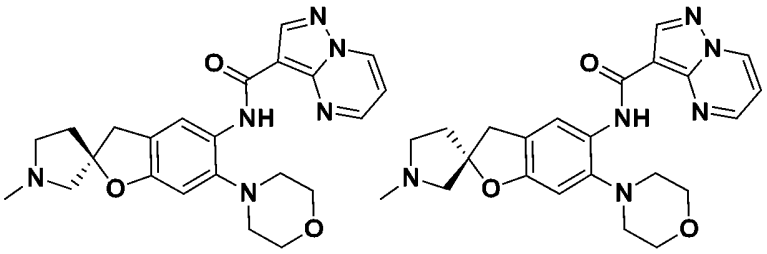
將6-氟-1'-甲基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶] (304.0 mg，1.21 mmol)、嗎啉(0.31 ml，3.62 mmol)及碳酸鉀(415.5 mg，3.0 mmol)於乙腈(15 ml)中之混合物在25℃下攪拌隔夜。過濾反應物且在減壓下乾燥，得到呈黃色油狀之1'-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶] (323 mg，80%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 320.2。

步驟B. 1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-胺



標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到呈黃色油狀之1'-甲基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-胺(310 mg，76%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 290.2。

步驟C. (*R*)-N-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-N-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

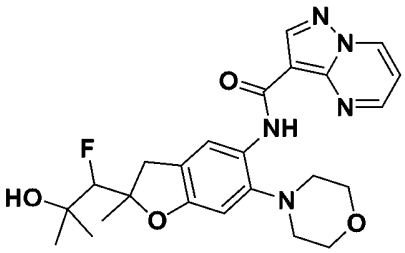


標題化合物以類似於實例1步驟C之方式製備，在經由對掌性HPLC解析後得到呈黃色固體狀之(*R*)-N-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(98.8 mg，21%產率)及(*S*)-N-(1'-甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(108.5 mg，23%產率)，立體化學任意分配。

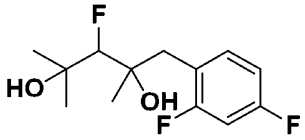
實例390，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.48 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 4H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.02 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.91 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.13 (dt, *J* = 14.0, 7.7 Hz, 1H)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 435.3。

實例391，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.48 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.33 - 3.18 (m, 2H), 3.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.97 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 5.6, 3.5 Hz, 4H), 2.60 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 14.2, 8.6, 6.0 Hz, 1H)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 435.3。

實例392. N-[2-(1-氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

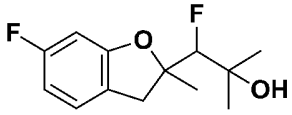


步驟A. 1-(2,4-二氟苯基)-3-氟-2,4-二甲基-戊-2,4-二醇



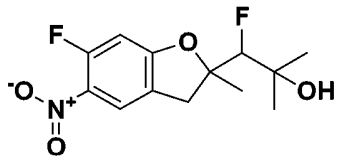
在-78℃下向4-(2,4-二氟苯基)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁酸乙酯(1000 mg，3.62 mmol)於四氫呋喃(36 ml)中之溶液中添加甲基鋰(6.03 ml，18.1 mmol)且將反應在室溫下攪拌3小時。添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯。分離出有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(溶離劑25%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈無色油狀之1-(2,4-二氟苯基)-3-氟-2,4-二甲基-戊-2,4-二醇(310 mg，33%產率)。

步驟B. 1-氟-1-(6-氟-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基)-2-甲基-丙-2-醇



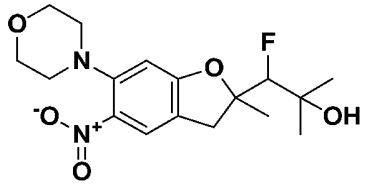
在0℃下將含1-(2,4-二氟苯基)-3-氟-2,4-二甲基-戊-2,4-二醇(310 mg，1.2 mmol)之四氫呋喃(20 ml)用第三丁醇鉀(331 mg，3.0 mmol)處理且在攪拌下升溫至60℃，歷時24小時。冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋。分離出有機相且濃縮，得到1-氟-1-(6-氟-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基)-2-甲基-丙-2-醇(210 mg，65%產率)，其未經進一步純化直接使用。MS-ESI: $[M-H_2O+H]^+$ 225.2。

步驟C. 1-氟-1-(6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)-2-甲基-丙-2-醇



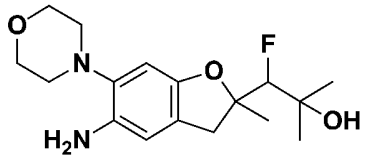
標題化合物以類似於中間物1步驟D之方式製備，得到呈棕色油狀之1-氟-1-(6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)-2-甲基-丙-2-醇(200 mg，21%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 288。

步驟D. 1-氟-2-甲基-1-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)丙-2-醇



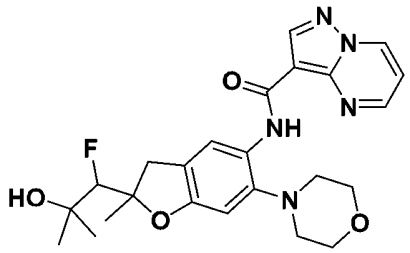
標題化合物以類似於實例50步驟A之方式製備，得到呈黃色油狀之1-氟-2-甲基-1-(2-甲基-6-嗎啉基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(59 mg，60%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 355.1。

步驟E. 1-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-基)-1-氟-2-甲基-丙-2-醇



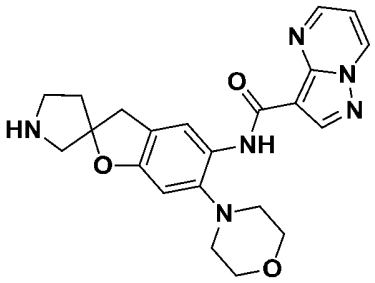
標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到呈棕色油狀之1-(5-胺基-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-2-基)-1-氟-2-甲基-丙-2-醇(39 mg，72%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 325.1。

步驟F. *N*-[2-(1-氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

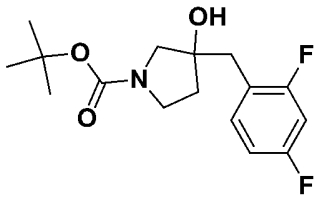


標題化合物以類似於實例1步驟C之方式製備，得到呈淡黃色固體狀之*N*-(2-(1-氟-2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(10 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.48 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.37 (d, J = 44.4 Hz, 1H), 3.96-3.94 (m, 4H), 3.68-3.65 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.64 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.35-1.32 (m, 6H)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 470。

實例393. *N*-(6-嗎啉基螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



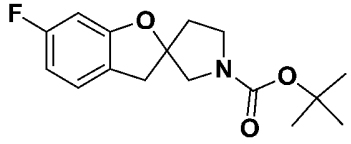
步驟A. 3-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-羥基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



在回流下向鎂(2.90 g，120.8 mmol)及碘(80 mg，0.31 mmol)於乙醚(25 ml)中之溶液中逐滴添加2,4-二氟苯甲基溴(9.94 g，48 mmol)且將所得混合物攪拌30分鐘。接著在-78℃下此混合物添加至*N*-boc-3-吡

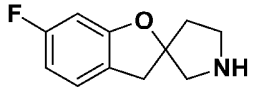
咯啶酮(7.41 g，40 mmol)於乙醚(100 ml)中之溶液中且將反應在室溫下攪拌2小時。添加飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯(200 ml)且分離出有機相，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(溶離梯度1:10至1:5乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色油狀之3-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-羥基-吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.30 g，15%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 258。

步驟B. 6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸第三丁酯



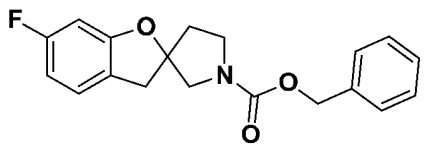
標題化合物以類似於實例3步驟E之方式製備，得到呈灰白色固體狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸第三丁酯(552 mg，71%產率)。

步驟C. 6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]



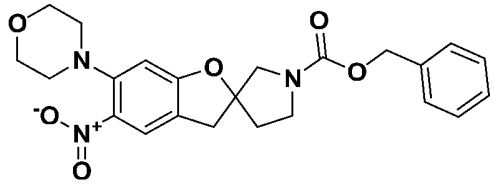
向含6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸第三丁酯(552.0 mg，1.9 mmol)之二氯甲烷(11 ml)添加三氟乙酸(2 ml)且將混合物在25℃下攪拌4小時。向反應添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 ml)且將水層分離出且用二氯甲烷(2次)萃取。合併之有機相用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶] (303 mg，1.5 mmol)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 194.1。

步驟D. 6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯



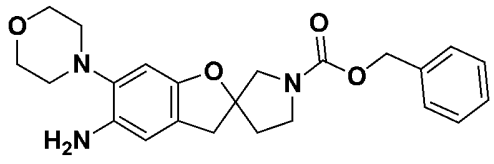
向氯甲酸苯甲酯(469.4 mg，2.8 mmol)及6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶] (409 mg，2.1 mmol)於二氯甲烷(15 ml)中之混合物添加三甲胺(4.23 mmol)且將反應攪拌，接著在25℃下攪拌2小時。反應物濃縮且藉由管柱層析法(溶離劑1:1乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色油狀之6-氟螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯(739 mg，78%產率)。MS-ESI: $[M+Na]^+$ 328.2。

步驟E. 6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯



將6-氟-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯(589 mg，1.6 mmol)、嗎啉(0.41 ml，4.75 mmol)及碳酸鉀(545.4 mg，3.95 mmol)於乙腈(18ml)中之混合物在25℃下攪拌隔夜。過濾反應物且在減壓下乾燥，得到呈黃色油狀之6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯(451 mg，56%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 440.2。

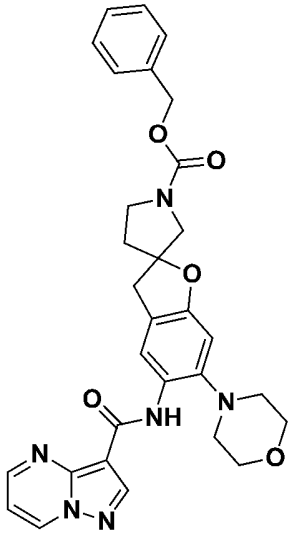
步驟F. 5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯



將6-嗎啉基-5-硝基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯(451.0 mg，1.0 mmol)、氯化銨(549 mg，10.3 mmol)、鐵(574.7 mg，10.3 mmol)及氯化銨(549 mg，10.3 mmol)於乙醇(40 ml)及水(8 ml)中

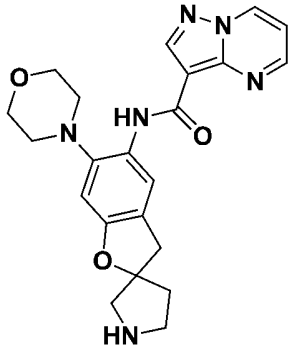
之溶液在78℃下攪拌2小時。過濾反應混合物且將沈澱用二氯甲烷洗滌。將濾液用二氯甲烷萃取，分離出有機相且在減壓下乾燥，得到呈棕色固體狀之5-胺基-6-嗎啉基-螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯(421 mg，95%產率)。

步驟G. 6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯



標題化合物以類似於實例1步驟C之方式製備，得到6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯(464 mg)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 555.3。

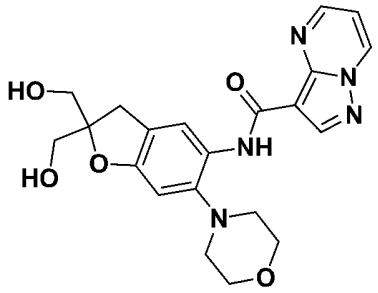
步驟H. *N*-(6-嗎啉基螺[3H-苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



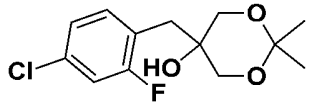
將6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基胺基)螺[3H-苯并呋喃-

2,3'-吡咯啶]-1'-甲酸苯甲酯(434 mg，0.8 mmol)及三氟乙酸(3 ml)於中之混合物在50℃下攪拌2小時。反應物濃縮且藉由HPLC (Xbridge 21.2×250mm c18，10um，A：10 mM碳酸氫銨水溶液，B：乙腈)來純化，得到呈黃色固體狀之N-(6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,3'-吡咯啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(59.4 mg，18%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.48 (s, 1H), 8.84 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.78 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.08 (s, J = 4.4, 6.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4.4, 6.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.94-3.95 (m, 4H), 3.21-3.33 (m, 4H), 3.12-3.13 (m, 1H), 2.90-2.92 (m, 4H), 2.84 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.26 (s, 2H)。

實例394. N-(2,2-雙(羥基甲基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



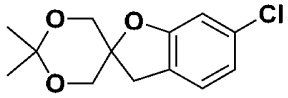
步驟A. 5-[(4-氯-2-氟-苯基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-醇



將第三丁醇鉀(2700.0mg，24.11mmol)及5-[(4-氯-2-氟-苯基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-醇(3000.0mg，10.92mmol)於四氫呋喃(60mL)中之混合物在50℃下攪拌12小時。冷卻至室溫及濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法(溶離劑：1:1乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈無色油狀之6'-氯-2,2-二甲基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃] (930mg，

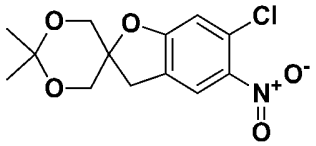
3.6512mmol，33.4%產率)。

步驟B. 6'-氯-2,2-二甲基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]



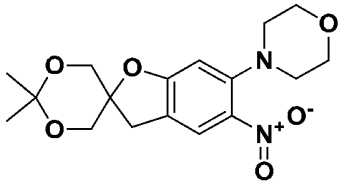
標題化合物以類似於實例3步驟E之方式製備，得到呈無色油狀之6'-氯-2,2-二甲基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃] (930 mg，33%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 255.1。

步驟C. 6'-氯-2,2-二甲基-5'-硝基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]



將6'-氯-2,2-二甲基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃] (930 mg，3.7 mmol)及硝酸銅(II)(2200 mg，11.7 mmol)於乙酸(5 ml)及乙酸酐(5 ml)中之混合物在室溫下攪拌。濃縮後，殘餘物藉由管柱層析法(溶離劑50%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色油狀之6'-氯-2,2-二甲基-5'-硝基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃] (900 mg，82%產率)。

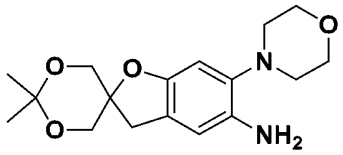
步驟D. 4-(2,2-二甲基-5'-硝基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]-6'-基)嗎啉



將6'-氯-2,2-二甲基-5'-硝基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃] (600 mg，2 mmol)及嗎啉(3 ml，35 mmol)在90℃下攪拌12小時。反應濃縮且藉由管柱層析法(溶離劑30%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到4-(2,2-二甲基-5'-硝基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]-6'-基)嗎啉(65

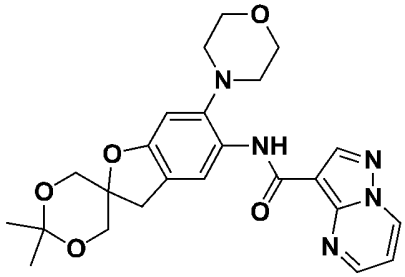
mg，9%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 351。

步驟E. 2, 2-二甲基-6'-嗎啉基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]-5'-胺



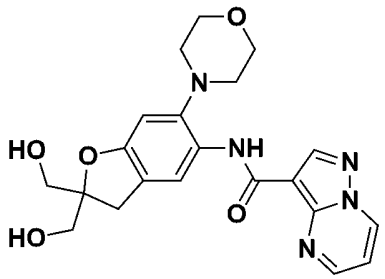
標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到2,2-二甲基-6'-嗎啉基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]-5'-胺(90 mg)，其未經進一步純化直接使用。

步驟F. *N*-(2',2'-二甲基-6-嗎啉基-3H-螺[苯并呋喃-2,5'-[1,3]二噁烷]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



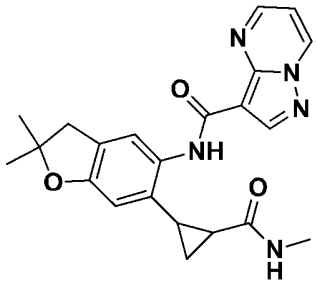
將2,2-二甲基-6'-嗎啉基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]-5'-胺(90 mg，0.28 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(100 mg，0.61 mmol)、HATU (180 mg，0.47 mmol)及*N,N*-二異丙胺(0.2 ml, 1.22 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 ml)中在25℃下攪拌12小時。將混合物濃縮且藉由管柱層析法(溶離劑40%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到*N*-(2,2-二甲基-6'-嗎啉基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]-5'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(110 mg，84%產率)。

步驟G. *N*-(2,2-雙(羥基甲基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

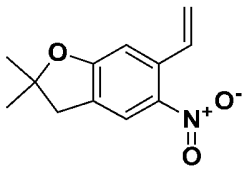


將*N*-(2,2-二甲基-6'-嗎啉基-螺[1,3-二噁烷-5,2'-3H-苯并呋喃]-5'-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(90 mg，0.19 mmol)及濃鹽酸(2 ml)於甲醇(10 ml)中之混合物在25℃下攪拌3小時，濃縮且藉由HPLC (Xbridge 21.2×250mm c18，10um，乙腈中20-30% 10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到*N*-[2,2-雙(羥基甲基)-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(41.5 mg，51%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 5H), 3.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 5H)。

實例395. N-(2,2-二甲基-6-(2-(甲基胺甲醯基)環丙基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

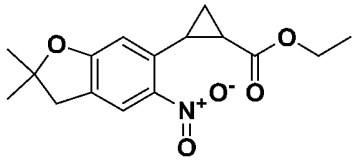


步驟A. 2,2-二甲基-5-硝基-6-乙烯基-3H-苯并呋喃



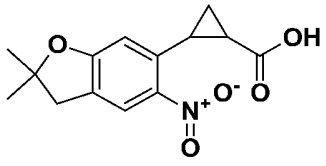
將含6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃(中間物4，200 mg，0.74 mmol)、乙烯基硼酸頻哪醇酯(0.38 ml, 2.24 mmol)、[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (270 mg，0.37 mmol)及磷酸鉀(314.0 mg，1.48 mmol)之1,4-二噁烷(5ml)及水(2ml)在微波條件下在110℃下加熱2小時。移除溶劑且粗反應物藉由製備型TLC (溶離劑1:3乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之2,2-二甲基-5-硝基-6-乙烯基-3H-苯并呋喃(81 mg，45%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 220.1。

步驟B. 2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸乙酯



向乙酸銠(II)二聚體(163.3 mg，0.37 mmol)及2,2-二甲基-5-硝基-6-乙烯基-3H-苯并呋喃(1.62 g，7.4 mmol)於二氯甲烷(60 ml)中之混合物在氮氣下逐滴添加重氮乙酸乙酯(1.2 ml，11.1 mmol)。將混合物攪拌12小時，濃縮至乾且藉由管柱層析法(溶離劑20%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈白色固體狀之2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸乙酯(480 mg，21%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 306.2。

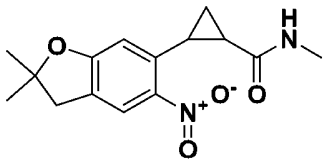
步驟C. 2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸



將2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸乙酯(60 mg，0.2 mmol)及氫氧化鋰(23.5 mg，0.98 mmol)於甲醇(5 ml)中之溶液攪拌16小時，用水稀釋，用1M鹽酸酸化，且用乙酸乙酯萃取。分離出有機相，用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下

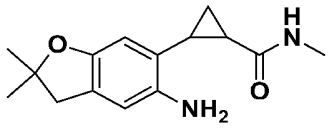
濃縮，得到呈無色油狀之2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸(50 mg，92%產率)。

步驟D. 2-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)環丙烷-1-甲酸



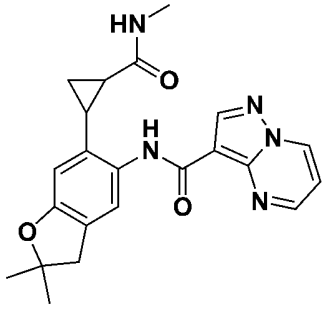
標題化合物以類似於實例394步驟F之方式製備，得到呈黃色固體狀之2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)-*N*-甲基-環丙烷甲醯胺(45 mg，86%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 291.1。

步驟E. 2-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-N-甲基環丙烷-1-甲醯胺



標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到呈黃色固體狀之2-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)-*N*-甲基-環丙烷甲醯胺(35 mg，87%產率)。

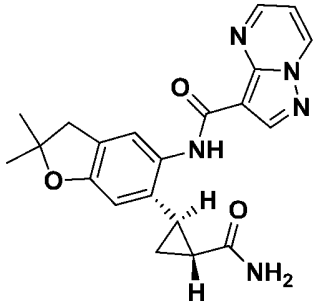
步驟F. N-(2,2-二甲基-6-(2-(甲基胺甲醯基)環丙基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



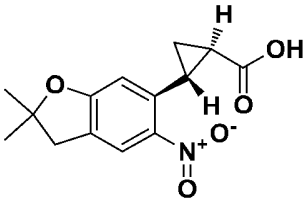
標題化合物以類似於實例394步驟F之方式製備，得到呈淡黃色固體狀之*N*-[2,2-二甲基-6-[2-(甲基胺甲醯基)環丙基]-3H-苯并呋喃-5-

基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(10 mg，18%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.79 (dt, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 7H), 1.17 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 406.3。

實例396. *N*-(6-((1*R*,2*R*)-2-胺甲醯基環丙基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

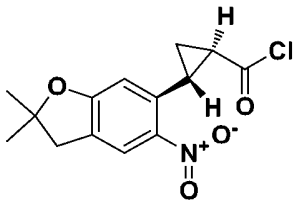


步驟A. (1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸



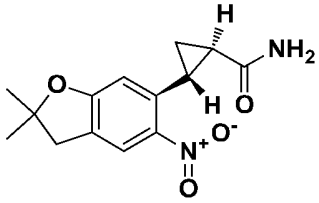
標題化合物以類似於實例395步驟C之方式製備，得到呈白色固體狀之(1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸。(140 mg，*定量*)呈白色固體狀。MS-ESI: $[M+H]^+$ 278.1。

步驟B. (1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷羰基氯



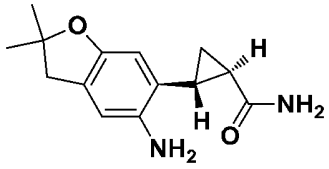
將(1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸(45 mg，0.16 mmol)及亞硫醯氯(10 ml，0.16 mmol)之混合物加熱至80℃且攪拌3小時。接著濃縮反應物，得到(1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷羰基氯(50 mg，*定量*)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 292.2。

步驟C. (1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)環丙烷-1-甲醯胺



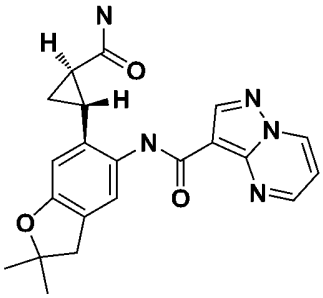
將(1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷羰基氯(45 mg，0.15 mmol)及氫氧化銨(5 ml)之溶液攪拌12小時且濃縮，得到呈白色固體狀之(1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲醯胺(40 mg，95%產率)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 277.2。

步驟D. (1*R*,2*R*)-2-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)環丙烷-1-甲醯胺



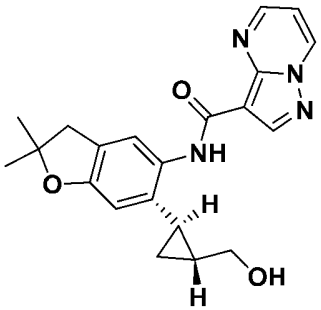
標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到(1*R*,2*R*)-2-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲醯胺(10 mg，28%產率)，其未經進一步純化直接使用。MS-ESI: $[M+H]^+$ 247.3。

步驟E. N-(6-((1*R*,2*R*)-2-胺甲醯基環丙基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

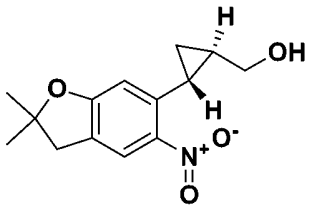


標題化合物以類似於實例395步驟C之方式製備，得到呈黃色固體狀之N-[6-[(1*R*,2*R*)-2-胺甲醯基環丙基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(3 mg，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 1.38 - 1.12 (m, 2H)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 392.3。

實例397. N-(6-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

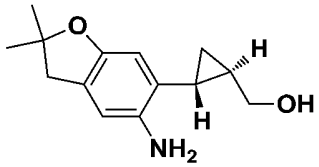


步驟A. ((1R,2R)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)環丙基)甲醇



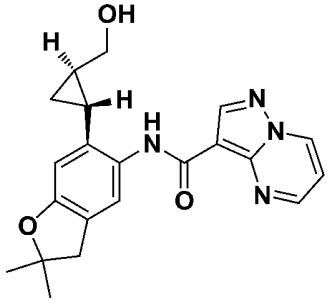
將(1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙烷甲酸(實例396步驟A；50 mg，0.18 mmol)於硼烷-四氫呋喃複合物(5 ml，10 mmol)中之混合物在25℃下攪拌2小時。添加甲醇(20 ml)且濃縮反應物，得到呈黃色固體狀之[(1*R*,2*R*)-2-(2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙基]甲醇(40 mg，84 %產率)。MS-ESI：$[M+H]^+$ 264.1。

步驟B. ((1R, 2R)-2-(5-胺基-2,2-二甲基-2, 3-二氫苯并呋喃-6-基)環丙基)甲醇



標題化合物以類似於實例2步驟B之方式製備，得到[(1*R*, 2*R*)-2-(5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-基)環丙基]甲醇(36 mg，100%產率)，其未經進一步純化直接使用。MS-ESI: $[M+H]^+$ 234.2。

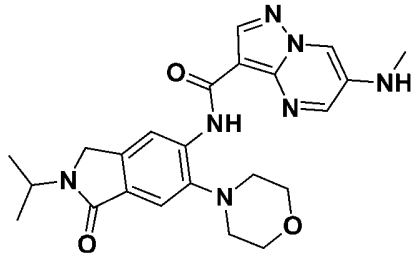
步驟C. *N*-(6-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



標題化合物以類似於實例395步驟C之方式製備，得到呈黃色固體狀之N-[6-[(1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環丙基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(38.2 mg，65%產率)。^{1}H NMR (400

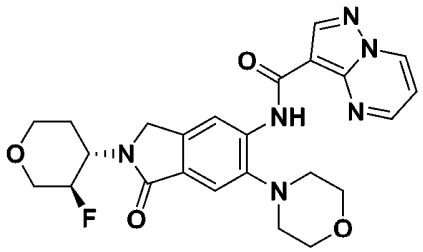
MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.43 - 9.32 (m, 1H), 8.86 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.86 (dt, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.32 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 1.00 (dt, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 0.78 (dt, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 379.2。

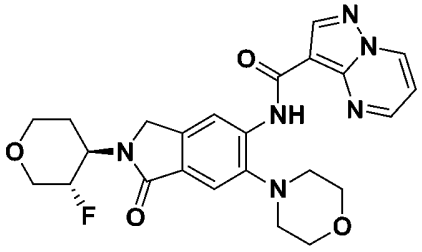
實例398. *N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-*a*]-嘧啶-3-甲醯胺



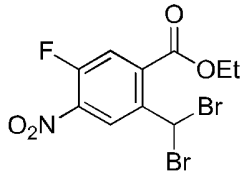
標題化合物以類似於實例381之方式製備，使用5-胺基-2-異丙基-6-嗎啉基異吲哚啉-1-酮(實例138步驟C)，得到呈黃色固體狀之*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)-6-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]-嘧啶-3-甲醯胺(15 mg，26%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H),8.34 (s, 1H),7.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.76 (m, 3H), 1.22 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 450.0 $[M+H]^+$。

實例399及400. *N*-[2-[(3*R*,4*S*)-3-氟四氫哌喃-4-基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[2-[(3*S*,4*R*)-3-氟四氫哌喃-4-基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



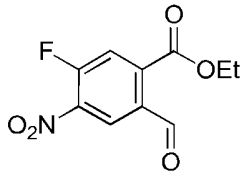


步驟A. 2-(二溴甲基)-5-氟-4-硝基-苯甲酸乙酯



向1-溴-2,5-吡咯啶二酮(7.83 g，44.02 mmol) 於四氯化碳(100 ml)中之溶液中添加過氧化苯甲醯(0.43 mg，1.76 mmol)及5-氟-2-甲基-4-硝基-苯甲酸乙酯(2.0 g，8.8 mmol)。將混合物在100℃下攪拌16小時，濃縮且藉由矽膠管柱層析法(溶離劑5%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色油狀之2-(二溴甲基)-5-氟-4-硝基-苯甲酸乙酯(2.80 g，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

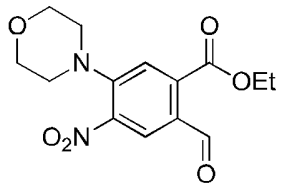
步驟B. 5-氟-2-甲醯基-4-硝基-苯甲酸乙酯



向2-(二溴甲基)-5-氟-4-硝基-苯甲酸乙酯(2.50 g，6.49 mmol)於四氫呋喃(30 ml)中之溶液中添加含硝酸銀(4.41 g，25.98 mmol)之水(30

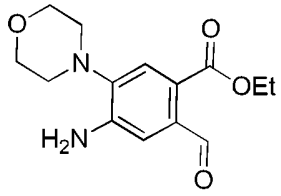
ml)且將混合物在25℃下攪拌16小時。將碳酸氫鈉(1.0 g)分部分添加至反應且將反應攪拌48小時。過濾反應物且用乙酸乙酯(200 ml)稀釋。分離出有機相且將水相用乙酸乙酯(100 ml)萃取。合併之有機相用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。濃縮後，粗油狀物藉由矽膠管柱層析法(溶離劑10%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色油狀之5-氟-2-甲醯基-4-硝基-苯甲酸乙酯(0.85 g，54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.59 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟C. 2-甲醯基-5-嗎啉基-4-硝基-苯甲酸乙酯



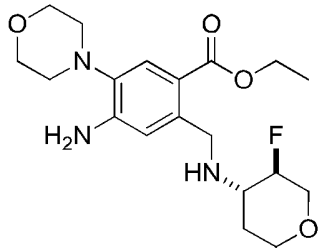
在0℃下向5-氟-2-甲醯基-4-硝基-苯甲酸乙酯(850 mg，3.52 mmol)於二氯甲烷(5 ml)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(911 mg，7.05 mmol)及嗎啉(399 mg，4.58 mmol)且攪拌2小時。反應結束後，將混合物用水(20 ml)稀釋且用二氯甲烷(80 ml×2)萃取。將有機相合併且用鹽水(50 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥,且在減壓下濃縮。殘餘物經矽膠管柱(溶離劑30%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之2-甲醯基-5-嗎啉基-4-硝基-苯甲酸乙酯(540 mg，49%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.26 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 308.9 $[M+H]^+$。

步驟D. 4-胺基-2-甲醯基-5-嗎啉基-苯甲酸乙酯



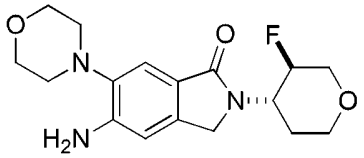
向2-甲醯基-5-嗎啉基-4-硝基-苯甲酸乙酯(0.5 g，1.6 mmol)於乙醇(10 ml)及水(2 ml)中之溶液中添加鐵(0.45 g，8.1 mmol)及氯化銨(0.43 g，8.1 mmol)。將反應在80℃下攪拌1小時，過濾且濃縮濾液。使殘餘物溶解於二氯甲烷(90 ml)中且用水(50 ml)及鹽水(50 ml)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾，得到呈黃色固體狀之4-胺基-2-甲醯基-5-嗎啉基-苯甲酸乙酯(0.42 g，93%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 278.9 $[M+H]^+$。

步驟E. *反式*-4-胺基-2-(((3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基) -5-嗎啉基苯甲酸乙酯



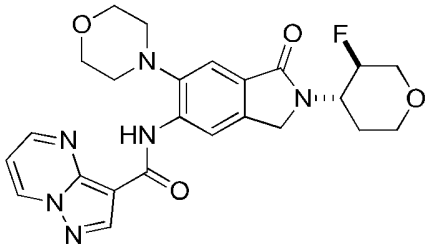
向*反式*-3-氟四氫哌喃-4-胺(77 mg，0.65 mmol)於甲醇(5 ml)中之溶液中添加4-胺基-2-甲醯基-5-嗎啉基-苯甲酸乙酯(150 mg，0.54 mmol)。將混合物在20℃下攪拌1小時。添加氰基硼氫化鈉(67 mg，1.08 mmol)且將反應在20℃下攪拌16小時。反應物濃縮且藉由製備型TLC (溶離劑：100%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之*反式*-4-胺基-2-(((3-氟 四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)-5-嗎啉基苯甲酸乙酯(100 mg，48%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 382.0 $[M+H]^+$。

步驟F. *反式*-5-胺基-2-(3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基異吲哚啉-1-酮



在氮氣下向三乙胺(53 mg，0.52 mmol)於甲苯(5 ml)中之溶液中添加*反式*-4-胺基-2-(((3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)-5-嗎啉基苯甲酸乙酯(100 mg，0.26 mmol)。將混合物在110℃下攪拌24小時，濃縮且藉由製備型TLC (溶離劑：100%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之*反式*-5-胺基-2-(3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基異吲哚啉-1-酮(75 mg，85%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 358.0 $[M+Na]^+$。

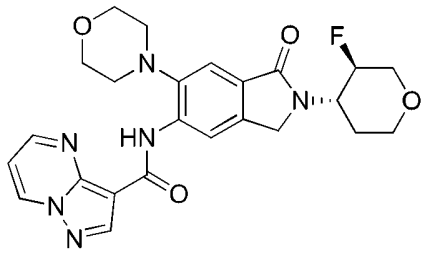
步驟G. *反式*-*N*-(2-(3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

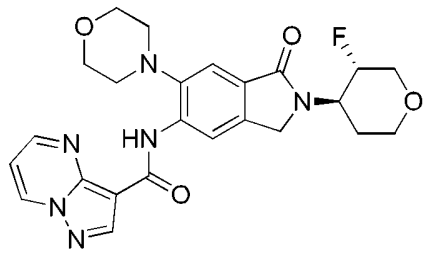


向吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(48 mg，0.27 mmol)於二氯甲烷(10 ml)中之溶液中添加*反式*-5-胺基-2-(3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基異吲哚啉-1-酮(75 mg，0.22 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(86 mg，0.67 mmol)。將反應在40℃下攪拌12小時，濃縮且藉由製備型TLC (溶離劑10%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到呈白色固體狀之*反式*-*N*-(2-(3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(35 mg，32%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 481.1 $[M+H]^+$。

步驟H. *N*-(2-((3*R*,4*S*)-3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基 異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-(2-((3*S*,4*R*)-3- 氟

四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



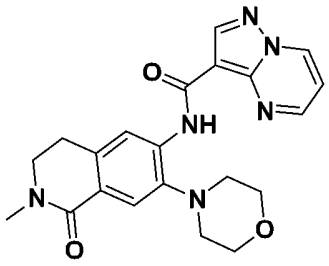


反式-*N*-(2-(3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(35 mg，0.07 mmol)藉由製備型SFC (AD (250mm×30mm，10um)，55%，含0.1%氫氧化銨之甲醇)分離，得到呈白色固體狀之*N*-(2-((3*R*,4*S*)-3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(10 mg，30%產率)及*N*-(2-((3*S*,4*R*)-3-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(11 mg，31%產率)，絕對立體化學任意分配。

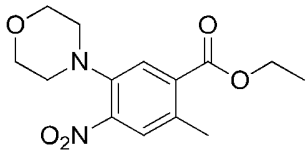
實例399，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.94 (s, 1H), 8.96 - 8.69 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.66 (m, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.04 - 1.96 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 481.1 $[M+H]^+$。

實例400，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.94 (s, 1H), 8.97 - 8.73 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.8, 4.4Hz, 1H), 4.86 - 4.65 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 4H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 4H), 2.04 - 1.96 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 481.1 $[M+H]^+$。

實例401. *N*-(2-甲基-7-嗎啉基-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

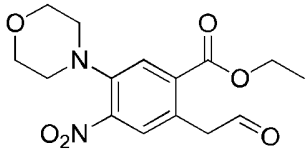


步驟A. 2-甲基-5-嗎啉基-4-硝基-苯甲酸乙酯



將5-氟-2-甲基-4-硝基-苯甲酸乙酯(1.4 g，6.16 mmol)及嗎啉(2.15 g，24.65 mmol)之混合物在110℃下攪拌2小時。反應混合物濃縮至乾且藉由矽膠管柱層析法(溶離梯度10-50%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈紅色油狀之2-甲基-5-嗎啉基-4-硝基-苯甲酸乙酯(1.6 g，88 %產率)。

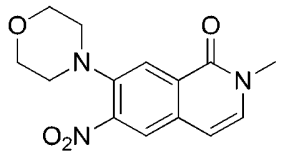
步驟B. 5-嗎啉基-4-硝基-2-(2-側氧基乙基)苯甲酸乙酯



向2-甲基-5-嗎啉基- 4-硝基-苯甲酸乙酯(0.5 g，1.70 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 ml)中之溶液中添加布雷德奈克試劑(Bredereck's reagent) (0.3 g，1.70 mmol)。混合物在140℃下3小時，冷卻至室溫，濃縮至乾且藉由矽膠管柱層析法(溶離梯度10-50%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈紅色油狀之5-嗎啉基-4-硝基-2-(2-側氧基乙基)苯甲酸乙酯(0.2 g，36%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.85 (t, *J* =

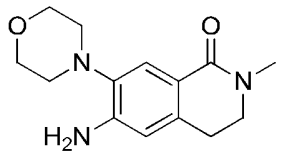
4.4 Hz, 4H), 3.10 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟C. 2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-異喹啉-1-酮



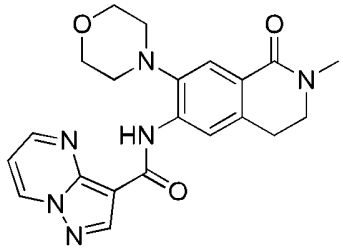
向甲基胺(135 mg，4.34 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 ml)中之溶液中添加5-嗎啉基-4-硝基-2-(2-側氧基乙基)苯甲酸乙酯(200 mg，0.62 mmol)且反應在微波條件下在140℃下照射30分鐘。反應混合物濃縮至乾且藉由製備型TLC (溶離劑50%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈紅色油狀之2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-異喹啉-1-酮(60 mg，33%產率)。^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H)。

步驟D. 6-胺基-2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫異喹啉-1-酮



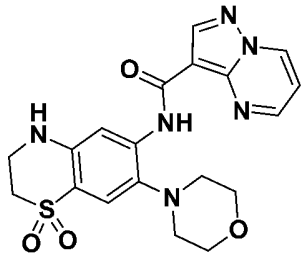
向2-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-異喹啉-1-酮(150 mg，0.52 mmol)於甲醇(5 ml)中之溶液中添加10%鈀/碳(55 mg，0.05 mmol)。將反應混合物在65℃下在氫氣(15 psi)下攪拌1小時，過濾且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之6-胺基-2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫異喹啉-1-酮(120 mg，88%產率)。粗物質未經進一步純化直接使用。LCMS (ESI): *m/z* = 262.0 $[M+H]^+$。

步驟E. 6-胺基-2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫異喹啉-1-酮

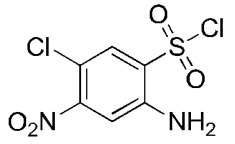


向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(82 mg，0.51 mmol)及6-胺基-2-甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫異喹啉-1-酮(120 mg，0.46 mmol)於吡啶(6 ml)中之溶液中添加氧氯化磷(0.21 ml, 2.3 mmol)且將反應在25℃下攪拌2小時。在0℃下反應混合物用10%碳酸氫鈉(5 ml)水溶液淬滅且用乙酸乙酯(10 ml×2)萃取。有機相分離出，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相層析法(乙腈45-75%，含0.05%氨之水)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(2-甲基-7-嗎啉基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-6-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(17 mg，9%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (s, 1H), 8.87 - 8.70 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 4H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.04 - 2.99 (m, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 407.0 $[M+H]^+$。

實例402. *N*-(7-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪-6-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



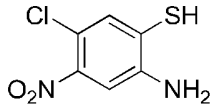
步驟A. 2-胺基-5-氯-4-硝基苯-1-磺醯氯



4-氯-3-硝基苯胺(10.0 g，57.95 mmol)小份添加至維持於10℃下

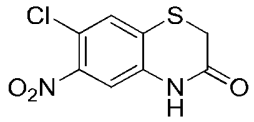
的充分攪拌之氯磺酸溶液(28 ml，406.3 mmol)且接著升至150℃，保持1小時。使反應冷卻至室溫，逐滴添加亞硫醯氯(7.5 ml，102.41 mmol)，且反應回至150℃，歷時1小時。使反應冷卻至室溫，傾倒至碎冰(50 g)中且用乙酸乙酯(150 ml×3)萃取。將有機相合併，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由管柱層析法(溶離梯度15-20%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈棕色固體狀之2-胺基-5-氯-4-硝基-苯磺醯氯(6.0 g，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.57 (s, 2H)。

步驟B. 2-胺基-5-氯-4-硝基苯硫醇



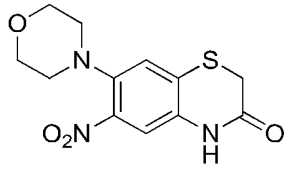
向具有氮氣入口、回流冷凝器及氯化鈣防護管之100 ml三頸圓底燒瓶中三苯基膦(8.7 g，33.20 mmol)於甲苯(60 ml)中之溶液中分部分添加2-胺基-5-氯-4-硝基-苯磺醯氯(3.0 g，11.07 mmol)。將反應在15℃下攪拌1小時，添加水(50 ml)，且將反應攪拌30分鐘。結束後，分離出有機相且用10%氫氧化鈉水溶液(15 ml×2)洗滌。將鹼性水性萃取物用乙酸乙酯(30 ml×2)洗滌，用2M鹽酸酸化且用二氯甲烷(30 ml×2)萃取。合併之有機萃取物接著用鹽水(15 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾，得到呈橙色固體狀之2-胺基-5-氯-4-硝基-苯硫醇(1.7 g，75%產率)，其未經進一步純化直接使用。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.81 (s, 1H)。

步驟C. 7-氯-6-硝基-2*H*-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4*H*)-酮



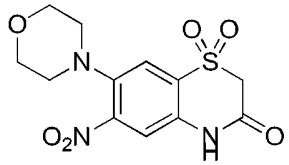
向2-胺基-5-氯-4-硝基-苯硫醇(1.7 g，8.31 mmol)、乙硫醇(1.8 ml，24.92 mmol)及溴乙酸乙酯(4.2 g，24.92 mmol)於四氫呋喃(30 ml)中之溶液添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(3.8 g，24.92 mmol)。將反應在20℃下攪拌2分鐘，濃縮至乾，溶於乙酸乙酯(30 ml)中且用水(30 ml×2)及鹽水(30 ml)洗滌。有機相接著經硫酸鈉乾燥且濃縮。物質接著溶於乙酸(10 ml)中，在100℃下攪拌10分鐘，濃縮，且藉由急驟管柱層析法(溶離劑60%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之7-氯-6-硝基-4H-1,4-苯并噻嗪-3-酮(1.3 g，64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.63 (s, 2H)。

步驟D. 7-嗎啉基-6-硝基-2*H*-苯并[b][1,4]噻嗪-3-酮



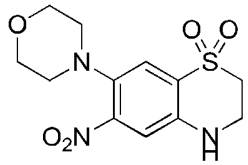
將7-氯-6-硝基-4*H*-1,4-苯并噻嗪-3-酮(1.2 g，4.90 mmol)於嗎啉(17 ml，198.17 mmol)中之混合物在120℃下攪拌18小時。將反應物用乙酸乙酯(40 ml×3)萃取且將有機相合併，用水(40 ml×2)及鹽水(40 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析法(溶離劑石油醚中50%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之7-嗎啉基-硝基-4*H*-1,4-苯并噻嗪-3-酮(700 mg，48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.04 - 3.03 (m, 4H)。

步驟E. 7-嗎啉基-6-硝基-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪-3-酮1,1-二氧化物



將含7-嗎啉基-6-硝基-4*H*-1,4-苯并噻嗪-3-酮(700 mg，2.37 mmol)之1,4-二噁烷(10 ml)用3-氯過氧苯甲酸(1.4 g，7.11 mmol)處理且在40℃下攪拌12小時。反應物濃縮至乾且殘餘物溶於乙酸乙酯(30 ml)及水(30 ml)中。分離出有機相，用水(30 ml)及鹽水(30 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠管柱層析法(溶離梯度0-33%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之7-嗎啉基-6-硝基-2H-苯并[*b*][1,4]噻嗪-3-酮1,1-二氧化物(500 mg，64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.99 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H)。

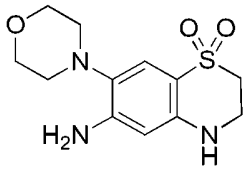
步驟F. 7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物



在20℃下向7-嗎啉基-6-硝基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3-酮1,1-二氧化物(500 mg，1.53 mmol)於四氫呋喃(60 ml)中之溶液中添加硼烷(1M四氫呋喃溶液，7.64 ml，7.64 mmol)。將混合物在65℃下攪拌2小時，冷卻至0℃，用甲醇(10 ml)逐滴處理且在65℃下攪拌1小時。濃縮後，得到呈紅色油狀之7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(400 mg，84%產率)，其未經進一步純化即用於下一步。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.75 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 3.49 - 3.46 (m, 2H),

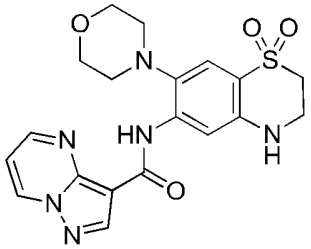
2.83 - 2.80 (m, 4H)。

步驟G. 6-胺基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物



向7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[b][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(400 mg，1.28 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液添加10%鈀/碳(1.4 g，1.28 mmol)。在氫氣(15 psi)下將混合物在25℃下攪拌2小時。過濾反應物且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之6-胺基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(350 mg，97%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 283.8 $[M+H]^+$。

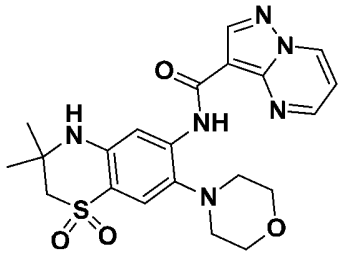
步驟H. *N*-(7-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪-6-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



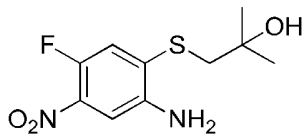
向6-胺基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(260 mg，0.92 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(150 mg，0.92 mmol)及六氟磷酸((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)三(吡咯啶-1-基)鏻(574 mg，1.1 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 ml)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(237 mg，1.84 mmol)。將混合物在90℃下攪拌48小時，濃縮至乾且使殘餘物溶於乙酸乙酯(30 ml)及水(30 ml)中。分離出有機相，用水(30 ml)及鹽水(30 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且

藉由矽膠管柱層析法(溶離梯度石油醚中0-60%乙酸乙酯)來純化。將粗固體用甲醇(10 ml)洗滌且真空乾燥，得到呈黃色固體狀之*N*-(7-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪-6-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(104 mg，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.40 - 9.38 (m, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 4H), 3.71 - 3.69 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 2.80 - 2.78 (m, 4H)。LCMS (ESI): *m/z* = 428.9 $[M+H]^+$。

實例403. *N*-(3,3-二甲基-7-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪-6-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

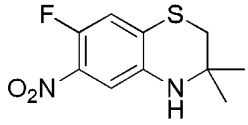


步驟A. 1-(2-胺基-5-氟-4-硝基-苯基)硫基-2-甲基-丙-2-醇



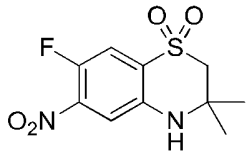
向含2-胺基-5-氟-4-硝基-苯硫醇鹽(實例402步驟B；1.82 g，8.6 mmol)之水(10 ml)添加1,2-環氧基-2-甲基丙烷(6.2 g，86.0 mmol)及二氯甲烷(10 ml)且將混合物在10℃下劇烈攪拌2小時。接著分離出有機層，用鹽水(5 ml×2)洗滌，且濃縮，得到呈橙色固體狀之1-(2-胺基-5-氟-4-硝基-苯基)硫基-2-甲基-丙-2-醇(0.86 g，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.37 (s, 6H)。

步驟B. 7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-2,4-二氫-1,4-苯并噻嗪



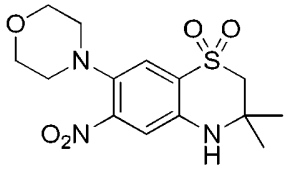
將含1-(2-胺基-5-氟-4-硝基-苯基)硫基-2-甲基-丙-2-醇(0.76 g，2.9 mmol)之二甲苯(10 ml)用磷酸(5.69 g，58.09 mmol)處理且在氮氣氛圍下加熱至120℃，歷時1小時。將混合物用1:1乙酸乙酯:水(10 ml)稀釋且分離出有機相，用水(5 ml×2)洗滌，濃縮且藉由矽膠管柱(溶離劑20%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈橙色固體狀之7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-2,4-二氫-1,4-苯并噻嗪(0.53 g，75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, *J* = 6.4, 1H), 6.95 (d, *J* = 10.8, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 1.38 (s, 6H)。

步驟C. 7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物



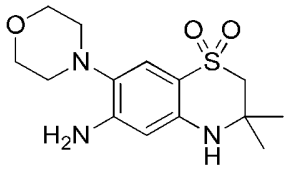
向7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-2,4-二氫-1,4-苯并噻嗪(0.5 g，2.06 mmol)於二氯甲烷(20 ml)中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸(2.09 g，10.32 mmol)且將混合物在10℃下攪拌1小時。將反應用1:1碳酸氫鈉:亞硫酸鈉(30 ml)飽和溶液淬滅且分離出有機相。將有機相用鹽水(20 ml×2)洗滌，過濾且在減壓下濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(0.5 g，88%產率)。

步驟D. 3,3-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物



向7-氟-3,3-二甲基-6-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(0.4 g，1.46 mmol)於二甲亞碸(10 ml)中之溶液中添加嗎啉(1.27 g，14.58 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.95 g，7.29 mmol)且將混合物在90℃下攪拌2小時。冷卻至20℃後，將反應物用3:2乙酸乙酯:水(25 ml)稀釋。分離出有機相，用鹽水(5 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮，得到粗殘餘物，其藉由矽膠管柱(溶離劑5%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到呈橙色固體狀之3,3-二甲基-7-嗎啉基-6-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1, 1-二氧化物(160 mg，32%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.76 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.94 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.53 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 341.9 $[M+H]^+$。

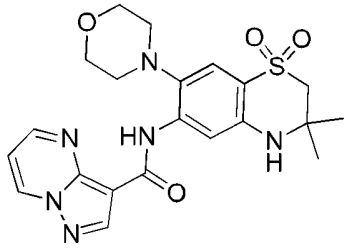
步驟E. 6-胺基-3,3-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物



標題化合物以類似於實例402步驟G之方式製備，得到呈白色固體狀之6-胺基-3,3-二甲基-7-嗎啉基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪1,1-二氧化物(0.14 g，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 6.94 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.33 (s, 6H)。

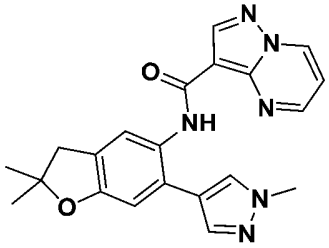
步驟 F. *N*-(3,3-二甲基-7-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2*H*-

苯并[*b*][1,4] 噻嗪-6-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

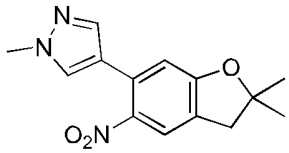


標題化合物以類似於實例287步驟G之方式製備，得到呈淺色固體狀之*N*-(3,3-二甲基-7-嗎啉基-1,1-二氧負離子基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噻嗪-6-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(50 mg，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.83 (s, 1H), 9.40 - 9.39 (m, 1H), 8.98 - 8.97 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.88 - 3.86 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.82 - 2.80 (m, 4H), 1.40 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 457 $[M+H]^+$。

實例404. *N*-(2,2-二甲基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



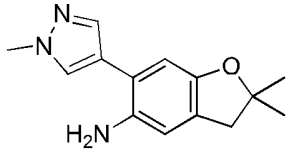
步驟A. 4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑



向6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-*3H*-苯并呋喃(0.2 g，0.88 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(64.3 mg，0.09 mmol)及碳酸銫(0.57 g，1.76 mmol)於1,4-二噁烷(2 ml)及水(0.2 ml)中之混合物添加1-甲基-

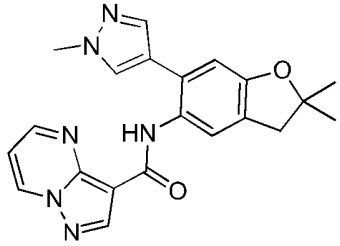
4-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-*1H*-吡唑(0.37 g，1.76 mmol)。將混合物用氮氣(3次)淨化且在120℃下攪拌24小時。冷卻至20℃後，混合物經矽藻土過濾且藉由製備型TLC (溶離劑50%乙酸乙酯:石油醚)來純化，得到呈黃色固體狀之4-(2,2-二甲基-5-硝基- 2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1-甲基-1*H*-吡唑(0.2 g，83%產率)。LCMS (ESI): m/z = 273.9 $[M+H]^+$。

步驟B. 2,2-二甲基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



標題化合物以類似於實例402步驟G之方式製備，得到呈深綠色油狀之2,2-二甲基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺(0.16 g，90%產率)。LCMS (ESI): m/z = 244.0 $[M+H]^+$

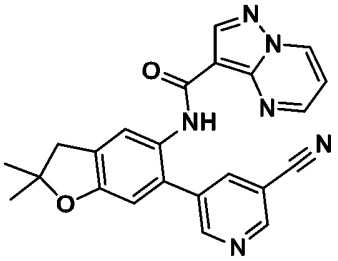
步驟C. *N*-(2,2-二甲基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



標題化合物以類似於實例138步驟D之方式製備，得到呈綠色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(180 mg，81%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.33 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.63 - 8.62 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 - 7.25 (m,

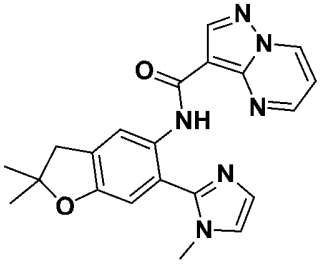
1H), 6.72 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 1.44 (s, 6H) 。

實例405. *N*-(6-(5-氰基吡啶-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

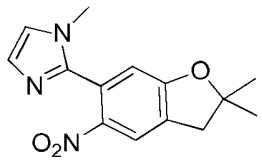


標題化合物以類似於實例404之方式製備，得到*N*-(6-(5-氰基吡啶-3-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.40 (s, 1H), 8.92-8.88 (m, 2H), 8.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 1.54 (s, 6H) 。LCMS (ESI): m/z = 411.2 $[M+H]^+$。

實例406. *N*-[2,2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-2-基)-*3H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



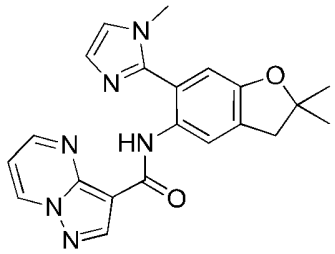
步驟A. 2-(2,2-二甲基-5-硝基-*3H*-苯并呋喃-6-基)-1-甲基-咪唑



在20℃下將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-*3H*-苯并呋喃(100.0 mg，0.44 mmol)及1-甲基-2-(三丁基錫烷基)咪唑(245 mg，0.66 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 ml)中之溶液用氮氣淨化15分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀

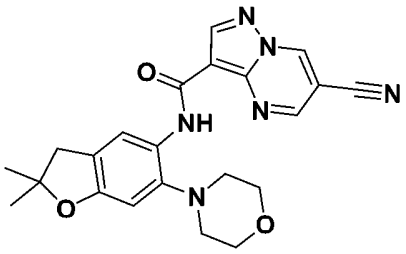
(0) (51 mg，0.04 mmol)且將混合物在55℃下攪拌16小時。添加乙酸(0.6 ml)，接著添加水(20 ml)且將反應混合物用乙酸乙酯(20 ml×2)萃取。合併之有機相分離出，用水(40 ml×4)及鹽水(40 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)-1-甲基-咪唑(34 mg，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 1.56 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 273.9 $[M+H]^+$。

步驟B.*N*-[2，2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-2-基)-*3H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

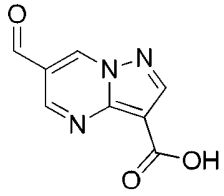


N-[2,2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-2-基)-*3H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺根據針對**實例404**步驟B-C所述之程序，自2-(2,2-二甲基-5-硝基-*3H*-苯并呋喃-6-基)-1-甲基-咪唑呈黃色固體狀製得。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.48 - 8.45 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 1.52 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 389.2 $[M+H]^+$。

實例407. 6-氰基-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

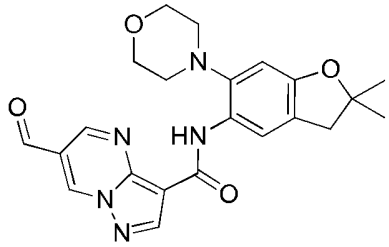


步驟A. 6-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



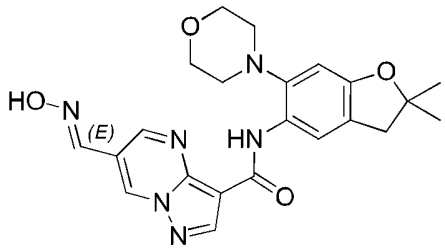
將5-胺基-1*H*-吡唑-4-甲酸(0.5 g，3.93 mmol)、甲烷三甲醛(0.47 g，4.7 mmol)及乙酸(1 ml)於乙醇(6 ml)中之混合物在氮氣氛圍下在15℃下攪拌1小時，接著在70℃下攪拌15小時。過濾懸浮液且將沈澱用乙醇(10 ml)洗滌。收集固體且乾燥，得到呈白色固體狀之6-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(0.47 g，63%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6): δ 12.68 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H)。

步驟B. *N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲醯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



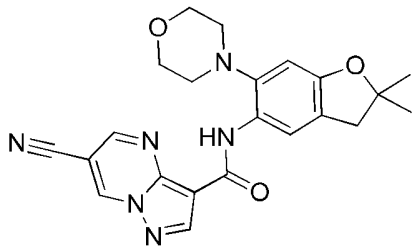
標題化合物以類似於實例1步驟C之方式製備，得到呈黃色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲醯基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(0.21 g，62%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 421.9 $[M+H]^+$。

步驟C. *N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((羥基亞胺基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



向*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(0.15 g，0.35 mmol)於乙醇(5 ml)中之攪拌溶液中添加羥基胺鹽酸鹽(97 mg，1.4 mmol)及乙酸鈉(0.11 g，1.4 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下在20℃下攪拌2小時。添加水(10 ml)且將混合物用二氯甲烷(50 ml×4)萃取，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-((羥基亞胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(155 mg，99%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 437.0 $[M+H]^+$。

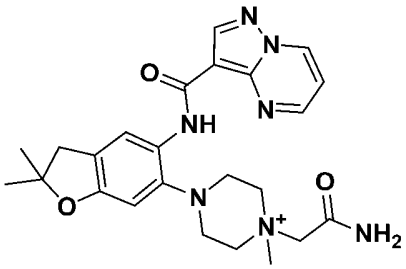
步驟D. 6-氰基-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



向*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃- 5-基)-6-((羥基亞胺基)甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(180 mg，0.41 mmol)於四氯化碳(5 ml)中之攪拌溶液中添加亞硫醯氯(0.15 ml，2.06 mmol)。將混合物在氮氣氛圍下在65℃下攪拌2小時。添加水(10 ml)且將混合物用二氯甲烷(20 ml×3)萃取。合併之有機相用飽和碳酸氫鈉(20 ml)洗滌，經

硫酸鈉乾燥且濃縮至乾。殘餘物藉由管柱層析法(溶離劑3%甲醇:二氯甲烷)來純化，接著在甲醇中重結晶，得到呈黃色固體狀之6-氰基-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(53 mg，29%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.33 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.94 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.91 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 1.50 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 419.1 $[M+H]^+$。

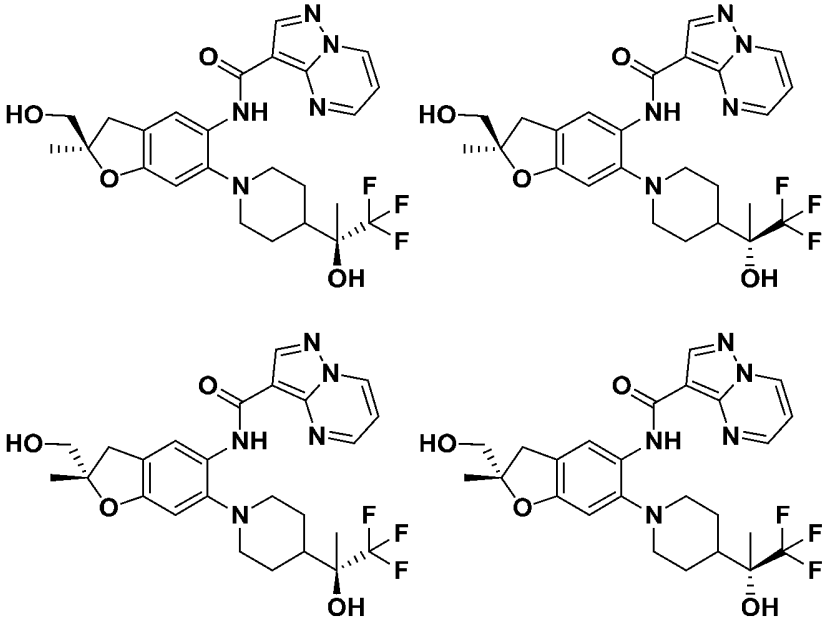
實例408. 1-(2-胺基-2-側氧基乙基)-4-(2,2-二甲基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-1-甲基哌嗪-1-鎓



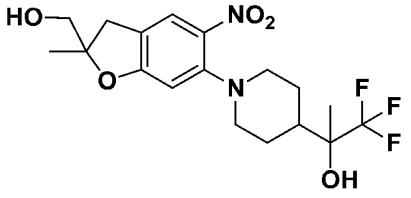
在周圍溫度下將*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(27 mg，0.06 mmol)於四氫呋喃(1 ml)中之溶液添加至氫化鈉(油中60質量%，2.8 mg，0.069 mmol)於四氫呋喃(0.3 ml)中之溶液中且接著在60℃下加熱2小時。使混合物冷卻至室溫且用碘甲烷(4.3 ml, 0.069 mmol)於二甲基甲醯胺N,N-二甲基甲醯胺(0.5 ml)中之溶液處理。在40℃下12小時後，將反應用水(1ml)淬滅。反應混合物在減壓下濃縮且以類似於實例145之方式純化，得到呈固體狀之標題化合物(7.6 mg，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d6) δ 10.05 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1 H),

4.38 (s, 2H), 3.88 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z:464.2 $[M+H]^+$。

實例409、410, 411及412. *N*-((*R*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((*R*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；*N*-((*R*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((*S*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；*N*-((*S*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((*R*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；及*N*-((*S*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((*S*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

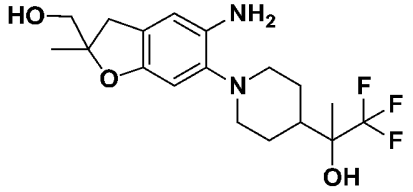


步驟A. 1,1,1-三氟-2-(1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)丙-2-醇



將(6-氟-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)甲醇(中間物3)(250 mg，1.10 mmol)、1,1,1-三氟-2-(4-哌啶基)丙-2-醇(250 mg，1.27 mmol)及碳酸銫(1.18 g，3.63 mmol)於乙腈(5 ml)中之混合物在80℃下攪拌18小時。添加乙酸異丙酯、水及鹽水且分離出有機相且經硫酸鈉乾燥。過濾且在減壓下濃縮後，殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0%-100%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈橙色油狀之1,1,1-三氟-2-(1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)丙-2-醇化合物與3-甲基-6-硝基-7-(4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-3-醇(359 mg，81%產率)。MS (ESI): *m/z* = 405.1 $[M+1]^+$。

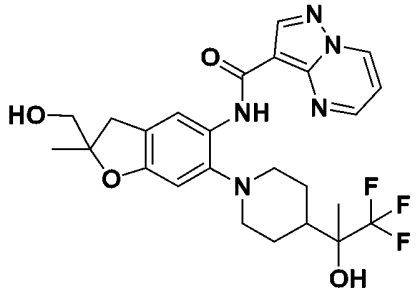
步驟B. 2-(1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



將1,1,1-三氟-2-(1-(2-(羥基甲基)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)丙-2-醇(357 mg，0.883 mmol)、鐵粉(247 mg，4.41 mmol)及氯化銨(236 mg，4.41 mmol)於乙醇(18 ml)及水(6 ml)中之混合物*在50℃下攪拌3小時。將反應物過濾，在減壓下濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠管柱層析法(溶離梯度0%-20%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到2-(1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇化合物與6-胺基-3-甲基-7-(4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-3-醇*(253 mg，77%產率)。*MS (ESI)*: m/z = 375.1 $[M+1]^+$。

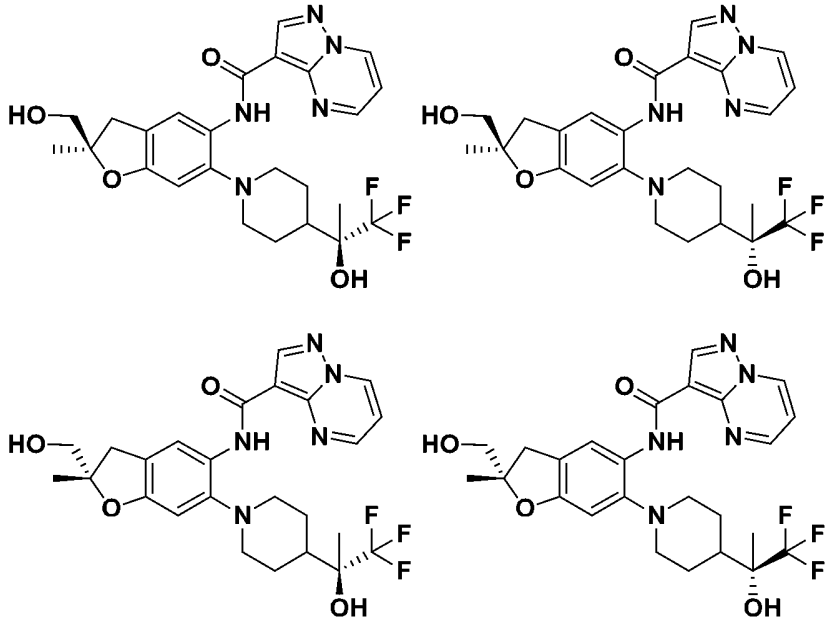
步驟C. N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)

哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



將*2-(1-(5-胺基-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌啶-4-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇*(253 mg，0.676 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(135 mg，0.744 mmol)、4-二甲胺基吡啶(16.7 mg，0.135 mmol)及二異丙基乙胺(0.35 ml，2.03 mmol)於1,2-二氯乙烷(5.00 ml)中之混合物在25℃下攪拌18小時。粗反應物在減壓下濃縮，得到N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及N-(3-羥基-3-甲基-7-(4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺。MS (ESI): m/z = 520.2 $[M+1]^+$。

步驟D. *N*-((*R*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((*R*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；*N*-((*R*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((*S*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；*N*-((*S*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((*R*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；及*N*-((*S*)-2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-((*S*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及N-(3-羥基-3-甲基-7-(4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例X)經由對掌性SFC來解析：(Jasco 2088 SFC(Chiralpak AD，250×21.2mm，5um，含0.1%氫氧化銨之25%甲醇，70ml/分鐘，100巴，40℃，220nm)，接著(Jasco 2088 SFC(Whelk-O1，150×21.2mm，5um)，含0.1%氫氧化銨之35%甲醇，70ml/分鐘，100巴，40℃，220nm)；(PIC 100 SFC (Chiralpak AD，250×21.2mm，5um)，含0.1%氫氧化銨之25% IPA 2，70 ml/分鐘，100巴，40℃，220nm)。絕對及相對立體化學任意分配。

實例409，峰5：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.00 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 24.0

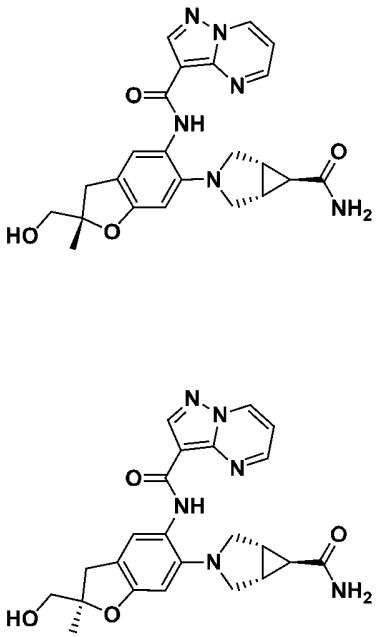
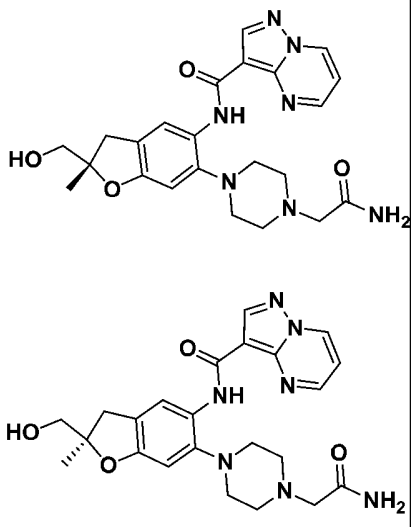
Hz, 2H), 1.88 - 1.60 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 4H)。MS (ESI): *m/z* = 520.2 $[M+1]^+$。

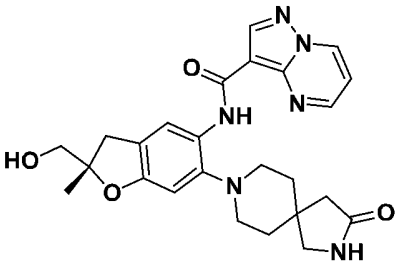
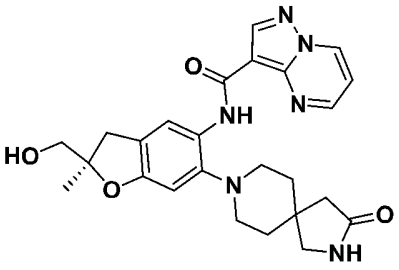
實例410，峰4：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 1.91 - 1.63 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 520.2 $[M+1]^+$。

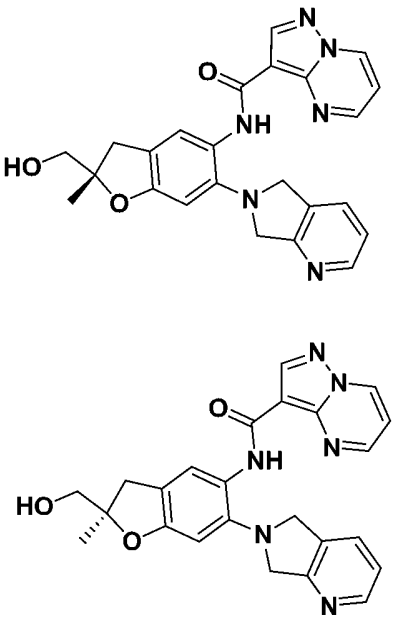
實例411，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s , 1H), 8.24 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.43 (p, J = 5.5 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.82 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.64 (m 2H), 1.86 - 1.65 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 520.2 $[M+1]^+$。

實例412，峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.11 - 2.88 (m, 2H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 1.92 - 1.59 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 520.2 $[M+1]^+$。

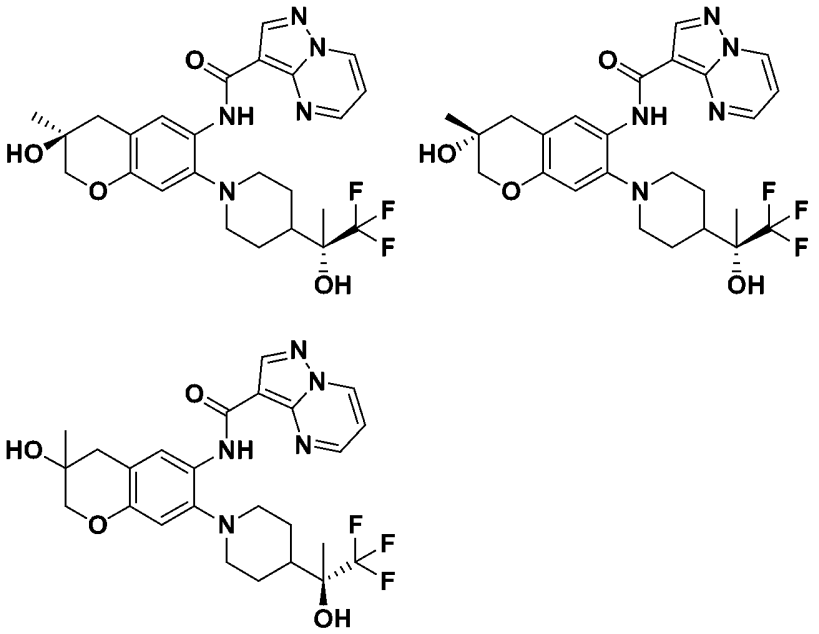
表13. 以類似於實例409-412之方式，製得以下實例：

實例	名稱	結構	NMR，MS
413及414	*N*-((*R*)-6-((1R,5*S*,6*R*)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((*S*)-6-((1*R*,5*S*,6*S*)-6-胺甲醯基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例414，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.58 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.17 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.79 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =449.2 $[M+1]^+$。 實例413，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.58 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.17 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.79 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.33 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =449.2 $[M+1]^+$。
415及416	(*R*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意		實例416，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 28.2 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.19 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 5H), 2.73 (s, 4H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =466.2 $[M+1]^+$。 實例415，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.42

	分配)		(s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.19 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.84 (m, 5H), 2.73 (s, 4H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =466.2 $[M+1]^+$。
417 及 418	(*R*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(2-(羥基甲基)-2-甲基-6-(3-側氧基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)	 	實例417，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.46 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 2.82 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =477.2 $[M+1]^+$。 實例418，峰1：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.46 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.34 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =477.2 $[M+1]^+$。

419及420	(*R*)-*N*-(6-(5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-(5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例419，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.39 (s, 1H), 9.29 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.84 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =443.1 $[M+1]^+$。 實例420，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.39 (s, 1H), 9.29 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.05 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.84 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 443.1 $[M+1]^+$。

實例421、422及423．*N*-((*S*)-3-羥基-3-甲基-7-(4-((*S*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；N-((R)-3-羥基-3-甲基-7-(4-((*R*)-1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及N-(3-羥基-3-甲基-7-(4-(1,1,1-三氟-2-羥基丙-2-基)哌啶-1-基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



標題化合物在產生實例409-412步驟A之過程中製得且在實例409-412步驟D期間分離出。絕對及相對立體化學任意分配。

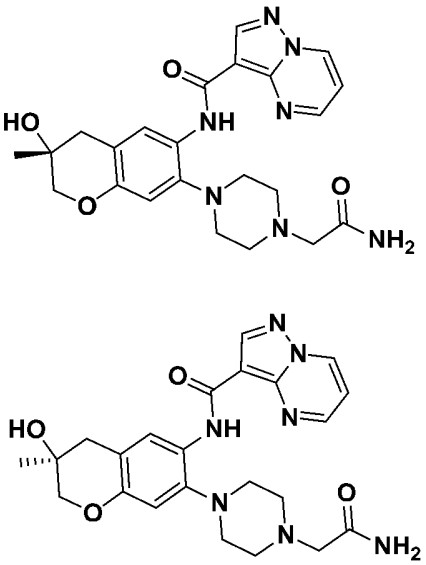
實例421，峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.41 - 9.31 (m, 1H), 8.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 1.77 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 520.2 $[M+1]^+$。

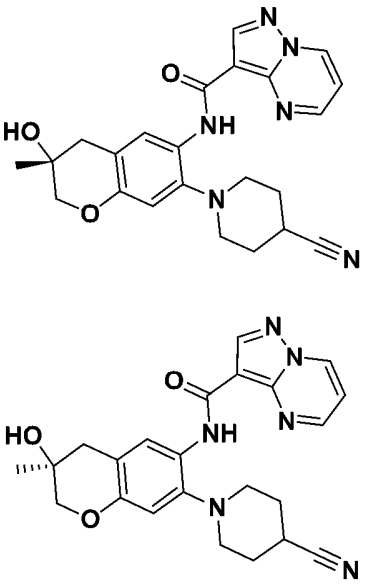
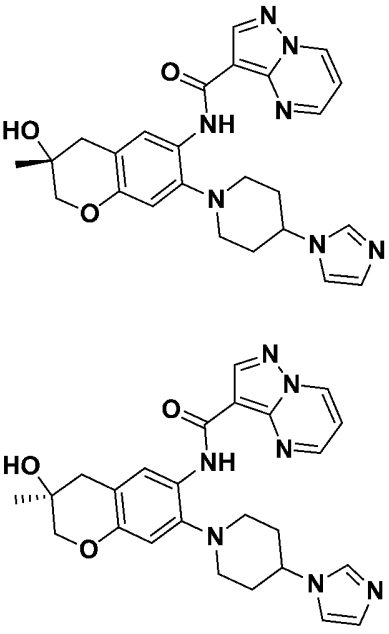
實例422，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 1.78 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 520.2 $[M+1]^+$。

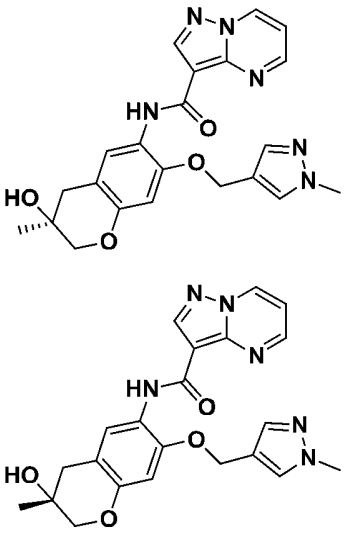
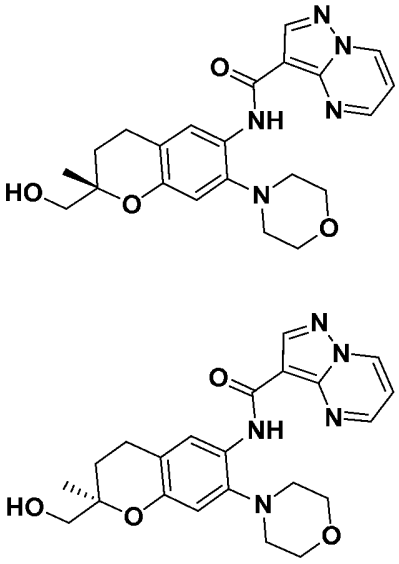
實例423，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, 1H),

9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.78 - 2.53 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 1.78 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 520.2 $[M+1]^+$。

表14. 以類似於實例423-425之方式，製得以下實例：

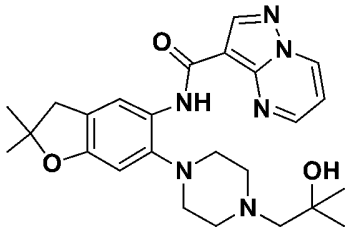
實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
424及425	(*R*)-*N*-(7-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(7-(4-(2-胺基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例424，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 4H), 2.79 - 2.63 (m, 6H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =466.2 $[M+1]^+$。 實例425，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 4H), 2.69 (m, 6H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =466.2 $[M+1]^+$。

426及427	(*R*)-*N*-(7-(4-氰基哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(7-(4-氰基哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例426，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 433.1 $[M+1]^+$。 實例427，峰2：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.19 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 433.1 $[M+1]^+$。
428及429	(*R*)-*N*-(7-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(7-(4-(1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例428，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.24 (dt, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.09 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.27 - 2.08 (m, 4H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 474.2 $[M+1]^+$。 實例429，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.26 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.71

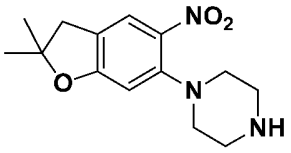
			(s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.24 (dt, J = 10.9, 6.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.09 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.77 (m, 2H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 2.28 - 2.05 (m, 4H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 474.2 $[M+1]^+$。
430 及 431	(*R*)-*N*-(3-羥基-3-甲基-7-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(3-羥基-3-甲基-7-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例430，峰3：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.15 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.66 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 435.1 $[M+1]^+$。 實例431，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.15 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.66 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 435.1 $[M+1]^+$。
432 及 433	(R)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)		實例433，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 1.89 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.68 (dt, J = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =424.1 $[M+1]^+$。 實例432，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s,

			1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97 - 4.82 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 1.89 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.68 (dt, J = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =424.2 $[M+1]^+$。

實例434. *N*-(6-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



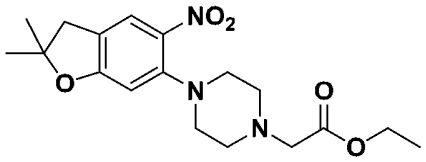
步驟A. 1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪



將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(10.0 g，43.9 mmol)、哌嗪(4.16 g，48.3 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(25.4 ml，154 mmol)於二甲亞碸(133mL)中之混合物在45℃下加熱12小時。將混合物用水、鹽水及二氯甲烷稀釋。分離各相且水相萃取至二氯甲烷中。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法(溶離梯度0%-20%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到呈亮橙色泡沫狀之1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪(5.96 g，49%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.00 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 10.5 Hz, 8H), 1.44 (s, 6H)。

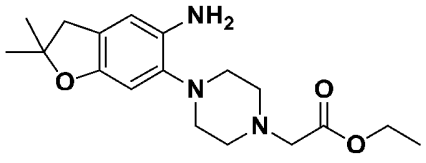
步驟B. 2-(4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-

基)乙酸乙酯



將1-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪(5.96 g，21.5 mmol)、碳酸鉀(4.46 g，32.3 mmol)及2-溴乙酸乙酯(2.55 ml，22.6 mmol)於二甲基甲醯胺(100 ml)中之混合物在周圍溫度下攪拌18小時。將混合物用水、鹽水及乙酸異丙酯稀釋。分離各層且將水相用乙酸異丙酯萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法(溶離梯度0%-100%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈橙色油狀之2-(4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(7.74 g，99%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.00 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 4H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.24 - 1.14 (m, 4H)。

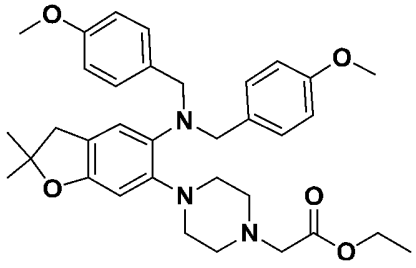
步驟C. 2-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯



將2-(4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(7.74 g，21.3 mmol)及10%鈀/碳(2.27 g，2.13 mmol)於乙醇(100 ml)中之混合物在氫氣氛圍下攪拌18小時。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠層析法(溶離梯度0%-5%甲醇:二氯甲烷)來純化，得到2-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)

乙酸乙酯(6.36 g，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 6.52 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.63 (s, 4H), 1.34 (s, 6H), 1.24 - 1.14 (m, 3H)。

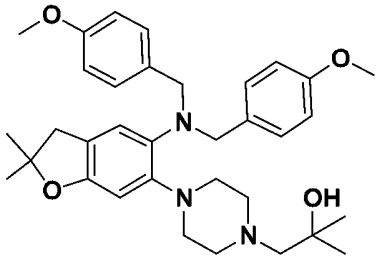
步驟D. 2-(4-(5-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯



將2-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(6.36 g，19.1 mmol)、碳酸鉀(5.28 g，38.2 mmol)、碘化鉀(634 mg，3.82 mmol)及4-甲氧基苯甲醯氯(2.64 ml，20.0 mmol)於二甲基甲醯胺(38 ml)中之混合物在周圍溫度下攪拌18小時。添加額外碳酸鉀(5.28 g，38.2 mmol)及4-甲氧基苯甲醯氯(2.64 ml，20.0 mmol)。18小時後，過濾反應物且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度0%-50%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到呈棕褐色固體狀之2-(4-(5-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(4.66 g，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.72 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 1.35 (s, 6H), 1.24 - 1.13 (m, 3H)。

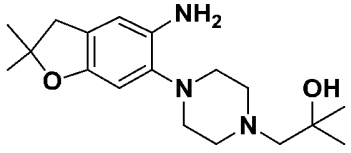
步驟E. 1-(4-(5-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯

并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



在周圍溫度下將含溴化甲基鎂之乙醚(3M，0.150 ml，0.442 mmol)添加至含2-(4-(5-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(102 mg，0.177 mmol)之四氫呋喃(2.1 ml)且將反應攪拌18小時。將混合物用水、飽和 氯化銨及乙酸異丙酯稀釋。分離各層且水相萃取至乙酸異丙酯中。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮且藉由矽膠層析法(溶離梯度0%-100%乙酸異丙酯:庚烷)來純化，得到1-(4-(5-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(90 mg，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.83 - 6.77 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.99 (p, J = 6.3 Hz, 0H), 4.08 (s, 4H), 3.79 (s, 7H), 3.23 (s, 5H), 2.86 (s, 2H), 2.82 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.39 (s, 2H), 1.45 (s, 7H), 1.21 (s, 6H)。

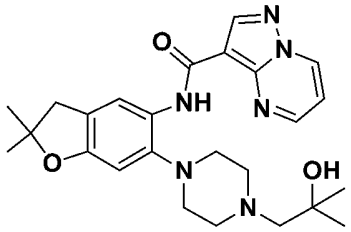
步驟F. 1-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇



將1-(4-(5-(雙(4-甲氧基苯甲基)胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(90 mg，0.161 mmol)及10%鈀/碳(17.1 mg，0.0161 mmol)於乙醇(5 ml)中之混合物在氫氣氛圍下攪拌18

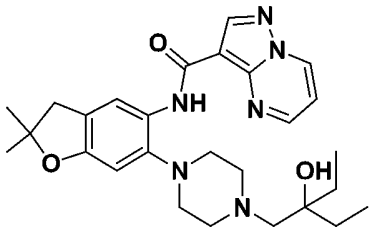
小時。混合物經矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮濾液，得到1-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(37.4 mg，73%產率)，其未經進一步純化即使用。

步驟G. *N*-(6-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



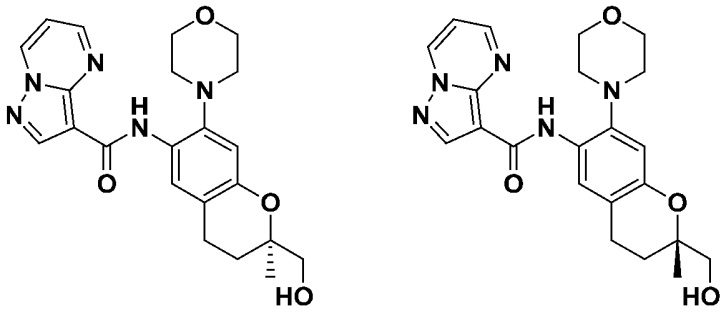
將1-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(37.4 mg，0.117 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(31.9 mg，0.176 mmol)及4-二甲胺基吡啶(2.86 mg，0.0234 mmol)於吡啶(5 ml)中之混合物在周圍溫度下攪拌36小時。反應接著在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC (Xbridge 21.2×250 mm c18，10um：A：乙腈10-20%；B：10 mM碳酸氫銨水溶液)來純化，得到呈固體狀之標題化合物(33.6 mg，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.79 (m, 8H), 2.32 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 465.3 $[M+1]^+$。

實例435. *N*-(6-(4-(2-乙基-2-羥基丁基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



標題化合物以類似於實例434之方式製備，得到呈固體狀之*N*-(6-(4-(2-乙基-2-羥基丁基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(70.4 mg，33%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.79 (m, 8H), 2.32 (s, 2H), 1.54 - 1.29 (m, 10H), 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 493.3 $[M+1]^+$。

實例436及437. (S)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺在實例141對掌性解析後產生



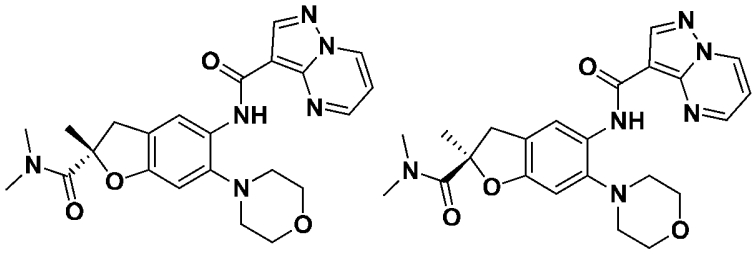
N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺之混合物藉由對掌性SFC (Amylose-1 15×2.1cm，5um (PIC)，A = CO_2，B=甲醇{0.1%氫氧化銨} 40%等度)解析，得到呈灰白色固體狀之(R)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(羥基甲基)-2-甲基-7-嗎啉基色烷-6-基)吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(16 mg，38%) (16 mg，38%)，絕對立體化學任意分配。

實例436(S)，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97 - 4.82 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 1.89 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.68 (dt, J = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =424.2 $[M+1]^+$。

實例437(R)，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 4H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 1.89 (dt, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.68 (dt, J = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z =424.1 $[M+1]^+$。

實例438及439. (S)-N-(2-(二甲基胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-N-(2-(二甲基胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺在實例23對掌性解析後產生。



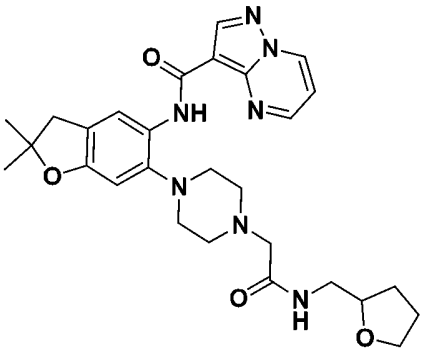
N-(2-(二甲基胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺之混合物藉由對掌性SFC (Amylose-1

15×2.1cm，5um (PIC)，A = CO_2，B=甲醇{0.1%氫氧化銨} 40%等度)解析，得到呈黃色固體狀之(R)-N-(2-(二甲基胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(S)-N-(2-(二甲基胺甲醯基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(14 mg，34%) (15 mg，34%)，絕對立體化學任意分配。

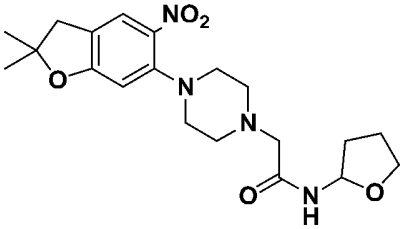
實例438，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.84 (m, 5H), 3.16 (m, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 3H), 2.85 - 2.79 (m, 4H), 1.58 (s, 3H)。MS (ESI): m/z = 451.2 $[M+1]^+$。

實例439，峰2：1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.45 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 5H), 3.20 - 3.12 (m, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 4H), 1.57 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。MS (ESI): m/z = 451.1 $[M+1]^+$。

實例440. N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基-2-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

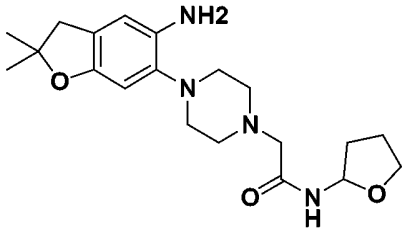


步驟A. 2-(4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-N-(四氫呋喃-2-基)乙醯胺



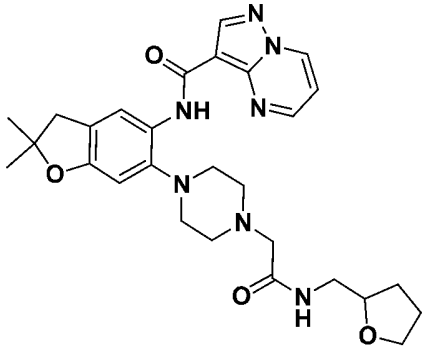
將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(中間物1) (200 mg，0.88 mmol)及2-哌嗪-1-基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)乙醯胺(220 mg，0.97 mmol)於二甲亞碸(1.3 ml)中之混合物用N,N-二異丙基乙胺(0.17 ml, 0.97 mmol)處理且在60℃下攪拌24小時。將混合物傾倒至水中且反應物藉由乙酸乙酯(100 mL)萃取。將有機相用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且過濾，接著濃縮至乾。殘餘物藉由藉由矽膠層析法(溶離梯度庚烷中0-100% IPAC)來純化，得到呈固體狀之2-(4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-N-(四氫呋喃-2-基)乙醯胺(347 mg，94%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.82 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.08 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.86 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz,4H), 3.05 - 2.93 (m, 8H), 2.56 (dtdt, *J* = 4.5, 2.0, 1.0, 0.5 Hz, 4H), 1.93 - 1.73 (m, 3H), 1.50 (ddd, *J* =10.1, 7.8, 5.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 419.2 $[M+H]^+$。

步驟B. 2-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-N-(四氫呋喃-2-基)乙醯胺



將2-(4-(2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-N-(四氫呋喃-2-基)乙醯胺(342 mg，0.82 mmol)、鐵粉(245 mg，4.39 mmol)及氯化銨(235 mg，4.39 mmol)於乙醇(25 ml)及水(5 ml)中之混合物在60℃下加熱2小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著經矽藻土過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-20%甲醇:*二氯甲烷)來純化，得到呈固體狀之2-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-N-(四氫呋喃-2-基)乙醯胺(210 mg，0.54 mmol，62%產率)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): *m/z* = 389.2 $[M+1]^+$。

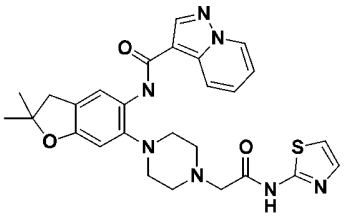
步驟C. 實例X. N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基-2-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

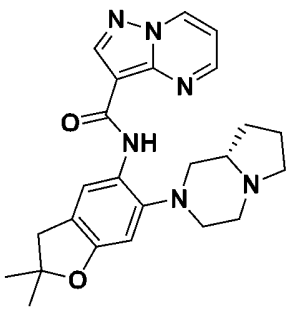
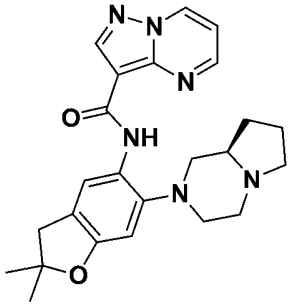


將2-(4-(5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)哌嗪-1-基)-N-(四氫呋喃-2-基)乙醯胺(210 mg，0.54 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(240 mg，1.32 mmol)及4-二甲胺基吡啶(21.5 mg，0.175 mmol)於

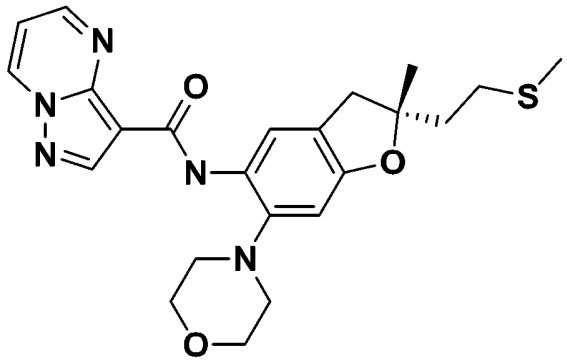
吡啶(5 ml)中之混合物在周圍溫度下攪拌36小時。反應接著在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC (Gemini NX，5×3 cm c18，5um；A：乙腈20-60%；B：含0.1%氫氧化銨之水)來純化，得到呈固體狀之標題化合物(108 mg，0.202 mmol，23%產率)。H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 3.08 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 4H), 2.72 (s, 4H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 534.2 $[M+1]^+$。

表15. 以類似於實例440之方式，製得以下實例：

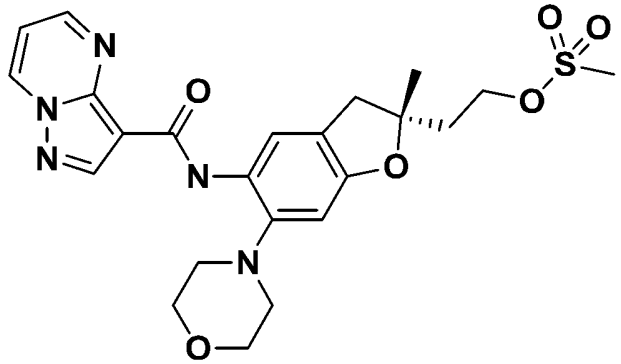
實例	名稱	結構	NMR，MS
441	N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基-2-(噻唑-2-基胺基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.45 - 9.26 (m, 1H), 8.98 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.85 (s, 8H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 533.2 $[M+1]^+$。

442及443	(S)-N-(6-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(R)-N-(6-(六氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(絕對立體化學任意分配)	 	實例442，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 5H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.39 - 1.23 (m, 1H)。MS (ESI): *m/z* = 433.2 $[M+1]^+$。 實例443，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 5H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.39 - 1.23 (m, 1H)。MS (ESI): *m/z* = 433.2 $[M+1]^+$。

實例444. (R)-N-(2-甲基-2-(2-(甲基硫基)乙基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

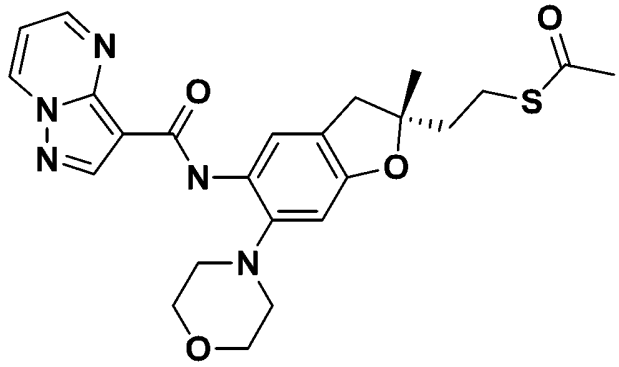


步驟A. 甲烷磺酸(R)-2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)乙酯



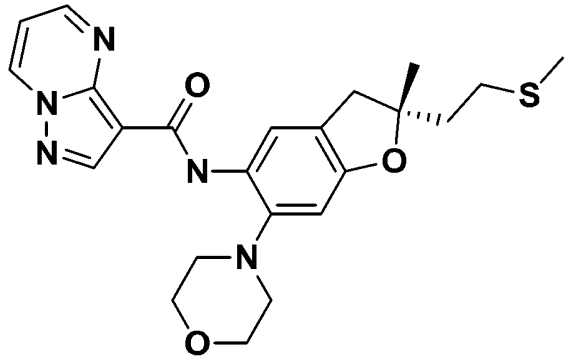
在0℃下向(*R*)-*N*-(2-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例388) (32 mg，0.076 mmol)及三乙胺(0.016 ml, 0.11 mmol)於二氯甲烷(1.0 ml)中之混合物添加甲烷磺醯氯(0.0070 ml，0.091 mmol)。15分鐘後，將混合物用水稀釋且用二氯甲烷萃取。合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到甲烷磺酸(R)-2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)乙酯(38 mg，0.076 mmol)，其未經進一步純化呈粗物質使用。MS (ESI): *m/z* = 502.2 $[M+1]^+$。

步驟B. 硫代乙酸(R)-S-(2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)乙基)酯



將甲烷磺酸(R)-2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)乙酯(38 mg，0.076 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)中之溶液用甲硫醇鈉(8.4 mg，0.11 mmol)處理且加熱至60℃，歷時4小時。在60℃下碳酸鉀(52 mg，0.38 mmol)添加至混合物。2小時後，添加硫乙酸鉀(43 mg，0.38 mmol)且在90℃下加熱18小時。將混合物用水稀釋且用乙酸異丙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度庚烷中0-100%乙酸異丙酯)來純化，得到呈固體狀之硫代乙酸(R)-S-(2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)乙基)酯(24 mg，0.050 mmol，66%產率)。MS (ESI): *m/z* = 482 $[M+1]^+$。

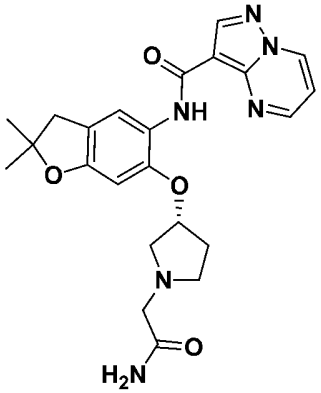
步驟C. (R)-N-(2-甲基-2-(2-(甲基硫基)乙基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



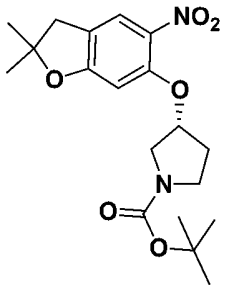
在周圍溫度下將硫代乙酸(R)-S-(2-(2-甲基-6-嗎啉基-5-(吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)-2,3-二氫苯并呋喃-2-基)乙基)酯(24 mg，0.050 mmol)於甲醇(3 ml)中之溶液用氫氧化鈉(3.0 mg，0.075 mmol)處理1小時。添加碘甲烷(4.0 ul，0.061 mmol)且反應混合物在此溫度下繼續攪拌2小時。將混合物用水稀釋且用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (Gemini NX，5×3 cm c18，5um；A：乙腈30-70%；B：含0.1%氫氧化銨之水)來純化，得到呈固體狀之(R)-N-(2-甲基-2-(2-(甲基硫基)乙基)-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(2.6 mg，0.0057 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 4H), 3.14 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 4H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.39 (s, 3H)。MS (ESI): *m/z* = 454.1 $[M+1]^+$。

實例445. (R)-N-(6-((1-(2-胺基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

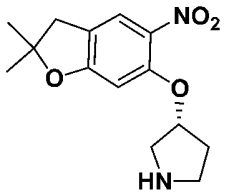


步驟A. (R)-3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(50 mg，0.22 mmol)及(R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(82 mg，0.44 mmol)於DMSO (1.7 ml)中之混合物用氫化鈉(油中60%，18 mg，0.44 mmol)處理1小時。反應混合物用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水及乙酸異丙酯稀釋。分離各層且水相萃取至乙酸異丙酯(3次)中。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下吸至矽藻土上。粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度庚烷中0-100%乙酸異丙酯)來純化，得到呈固體狀之(R)-3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(64 mg，0.17 mmol，77%產率)。

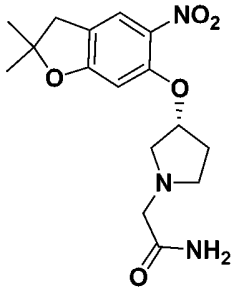
步驟B. (R)-3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶



在室溫下將(R)-3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(64 mg，0.17 mmol)於二氯甲烷(6 ml)中之溶液用三氟乙酸(0.50 ml)處理。30分鐘後，真空移除溶劑，得到粗殘餘物(R)-3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶，其未經進一步純化即使用。

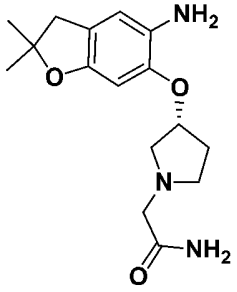
步驟C. (R)-2-(3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧

基)吡咯啶-1-基)乙醯胺



將(R)-3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶(47 mg，0.17 mmol)於1,4-二噁烷(13 ml，0.013M)中之混合物用N,N-二異丙基乙胺(0.088 ml，0.50 mmol)及2-溴乙醯胺(26 mg，0.19 mmol)處理且在60℃下加熱18小時。反應混合物吸至矽藻土且粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度庚烷中0-100%乙酸異丙酯)來純化，得到(R)-2-(3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶-1-基)乙醯胺(82 mg，0.17 mmol)。

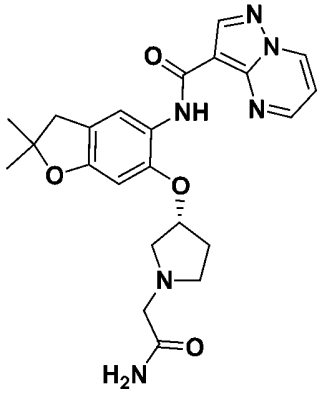
步驟D. (R)-2-(3-((5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶-1-基)乙醯胺



將(R)-2-(3-((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶-1-基)乙醯胺(82 mg，0.17 mmol)、鐵粉(68 mg，1.22 mmol)及氯化銨(65 mg，1.22 mmol)於乙醇(5 ml)及水(1.5 ml)中之混合物在60℃下加熱4小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著經矽藻土過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-20%甲醇:*二氯甲烷)來純化，得到呈固體狀之(R)-2-(3-((5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)

氧基)吡咯啶-1-基)乙醯胺(52 mg，0.17 mmol)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): *m/z* = 306.1 $[M+1]^+$。

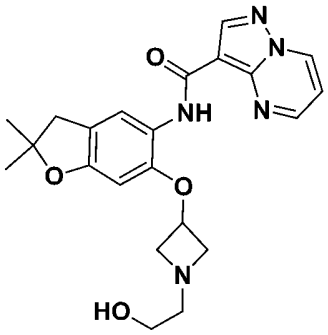
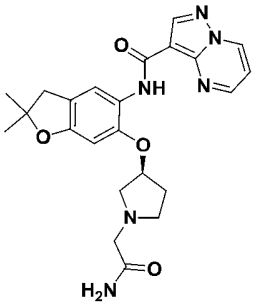
步驟E. (R)-N-(6-((1-(2-胺基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



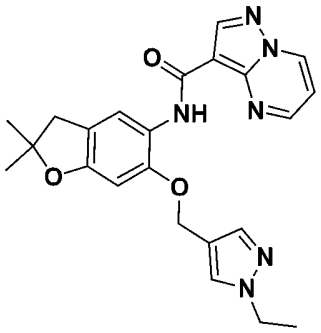
將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(31 mg，0.19 mmol)、(R)-2-(3-((5-胺基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)吡咯啶-1-基)乙醯胺(52 mg，0.17 mmol)及六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(98 mg，0.19 mmol)於二甲基甲醯胺(5 ml)中之混合物用三甲基吡啶(0.025 ml，0.19 mmol)處理且將所得混合物在室溫下攪拌18小時。反應物在減壓下濃縮且殘餘物藉由製備型(Gemini NX，5×3 cm c18，5um；A：乙腈5-50%；B：0.1%甲酸水溶液)來純化，得到呈固體狀之*N*-(6-(2,2-二甲基嗎啉基)-2-(羥基甲基)-2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(12 mg，0.026 mmol，15 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 10.5, 6.1 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.03 (dd, J =

8.0, 5.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 451.2 $[M+1]^+$。

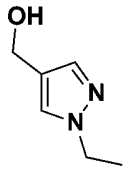
表16. 以類似於實例445之方式，製得以下實例：

實例	名稱	結構	NMR，MS
446	N-(6-((1-(2-羥基乙基)氮雜環丁烷-3-基)氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (b)		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.86 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.97 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 424.1 $[M+1]^+$。
447	(S)-N-(6-((1-(2-胺基-2-側氧基乙基)吡咯啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 451.2 $[M+1]^+$。

實例448. N-(6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

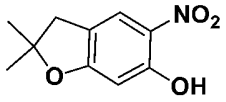


步驟A. (1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲醇



使1-乙基吡唑-4-甲酸(200 mg，1.43 mmol)混合物溶解於四氫呋喃(20 ml，0.07M)中且在25℃下用硼烷-四氫呋喃複合物(4.4 ml，4.4 mmol)處理4小時。添加甲醇且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物濃縮，得到(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲醇(180 mg，1.43 mmol)，其未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 1.34 (m, 3H)。MS (ESI): m/z =127 $[M+1]^+$。

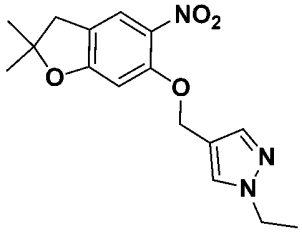
步驟B. 2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-醇



使6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(2.00 g，8.79 mmol)溶解於第三丁醇(67.6 ml)中且用氫氧化鉀(567 mg，10.1 mmol)處理。將反應混合物在80℃下加熱24小時。添加氫氧化鉀(1.13 g，20.2 mmol)且將反應在85℃下再攪拌24小時。冷卻至室溫後，pH用5%硫酸氫鉀水溶液調至6。將混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。將合併之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析法(溶離梯度庚烷中0-100%乙酸異丙酯)來純化，得

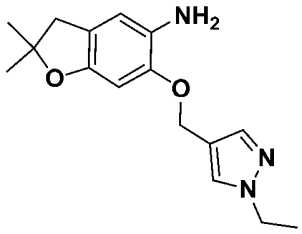
到呈黃色固體狀之2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-醇(1.54 g，7.36 mmol，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.89 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.99 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H)。

步驟C. 4-(((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)-1-乙基-1H-吡唑



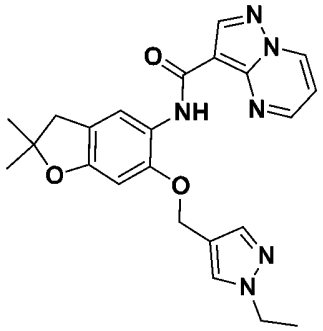
向2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-醇(200 mg，0956 mmol)、(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲醇(180 mg，1.43 mmol)及三苯基膦(326 mg，1.24 mmol)於四氫呋喃(7.35 ml)中之混合物逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.25 ml，1.2 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。將反應用1 N HCl淬滅且用乙酸異丙酯萃取。合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-100%甲醇:*二氯甲烷)來純化，得到4-(((2,2-二甲基-5-硝基-2,3-二氫苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)-1-乙基-1H-吡唑(45 mg，0.142 mmol，15%產率)。MS (ESI): m/z =318 $[M+1]^+$。

步驟D. 6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺



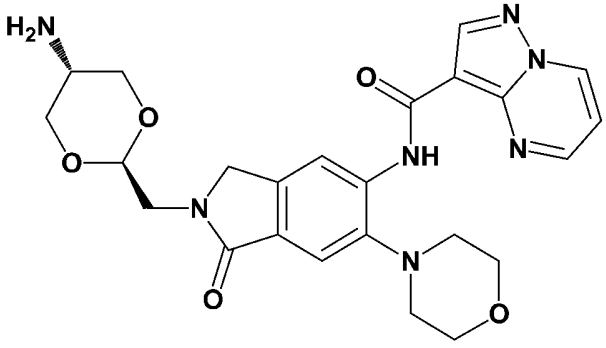
6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺以類似於實例445步驟D之方式製得，得到所需產物(41 mg，*定量*)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): *m/z* = 288 $[M+1]^+$。

步驟E. N-(6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



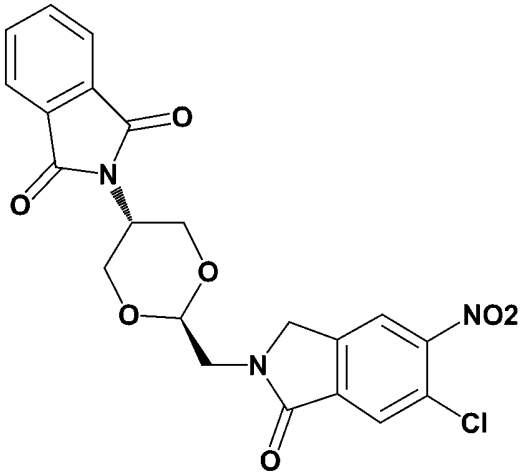
標題化合物以類似於實例445步驟E之方式製備，得到N-(6-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(19 mg，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 。MS (ESI): *m/z* = 433.2 $[M+1]^+$。

實例449. N-(2-(((2R,5R)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



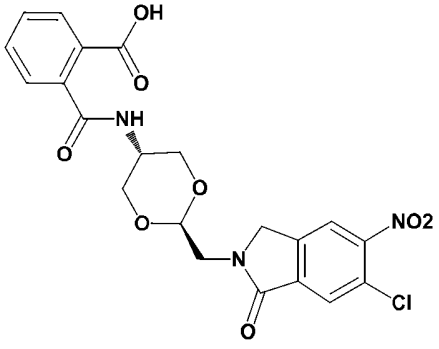
步驟A. 2-((2R,5R)-2-((6-氯-5-硝基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲

基)-1,3-二噁烷-5-基)異吲哚啉-1,3-二酮



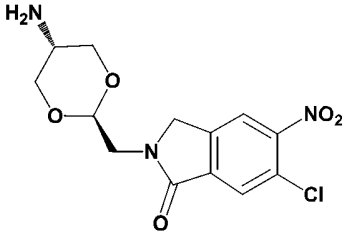
向含2-(溴甲基)-5-氯-4-硝基-苯甲酸甲酯(製備5，WO 2013079505) (300 mg，0.97 mmol)之甲醇(10 ml)添加三乙胺(0.16 ml，1.2 mmol)及2-[2-(胺基甲基)-1,3-二噁烷-5-基]異吲哚啉-1,3-二酮(306 mg，1.2 mmol)。將反應加熱至70℃，歷時18小時，濃縮且藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-20%甲醇*:二氯甲烷)來純化，得到2-((2r,5r)-2-((6-氯-5-硝基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)異吲哚啉-1,3-二酮(301 mg，68%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (td, J = 4.3, 2.5 Hz, 4H), 4.91 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.29 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.74 (d, J = 4.5 Hz, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 458.0 [M+H]+。

步驟B. 2-(((2R,5R)-2-((6-氯-5-硝基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺甲醯基)苯甲酸



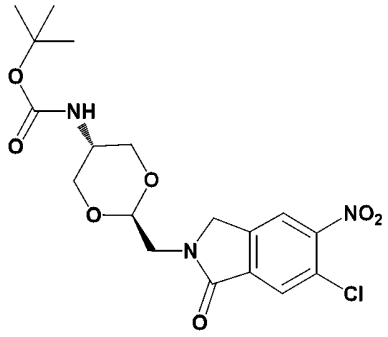
標題化合物以類似於實例173步驟B之方式製備，得到所需產物2-(((2r,5r)-2-((6-氯-5-硝基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺甲醯基)苯甲酸(390 mg，定量)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): *m/z* = 596.1 $[M+1]^+$。

步驟C. 2-(((2R,5R)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)甲基)-6-氯-5-硝基異吲哚啉-1-酮



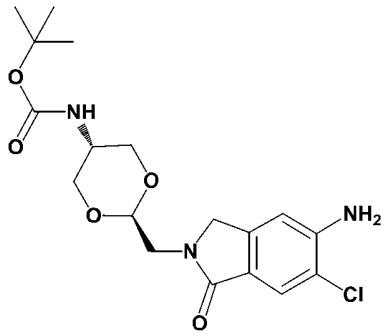
使2-(((2r,5r)-2-((6-氯-5-硝基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺甲醯基)苯甲酸(390 mg，0.66 mmol)溶解於甲醇(20 ml)中且用肼(5 ml)處理且在周圍溫度下攪拌1週。將反應混合物真空濃縮且粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-20%甲醇*:二氯甲烷)來純化，得到2-(((2r,5r)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)甲基)-6-氯-5-硝基異吲哚啉-1-酮(164 mg，0.432 mmol，66%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.61 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 11.2, 5.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 3.63 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 4H), 2.78 (dt, J = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 2H)。

步驟D. ((2R,5R)-2-((6-氯-5-硝基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯



在周圍溫度下向2-(((2r,5r)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)甲基)-6-氯-5-硝基異吲哚啉-1-酮(163 mg，0.43 mmol)、4-二甲胺基吡啶(10 mg，0.086 mmol)及三甲胺(0.090 ml, 0.644 mmol)於四氫呋喃(3 ml)中之混合物添加二碳酸二第三丁酯(145 mg，0.644 mmol)。16小時後，將混合物用水稀釋且用乙酸異丙酯萃取。合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析法(溶離梯度*0-100%甲醇:*二氯甲烷)來純化，得到((2r,5r)-2-((6-氯-5-硝基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯(33 mg，0.069 mmol，16%產率)。(ESI): m/z = 479.1 $[M+1]^+$。

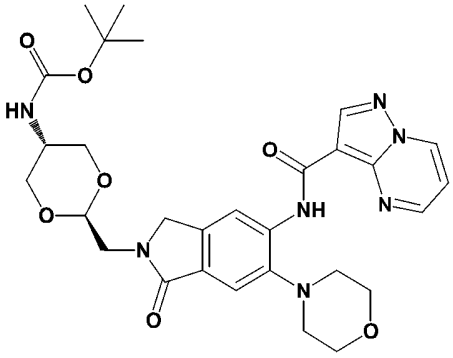
步驟E. ((2R,5R)-2-((5-胺基-6-氯-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯



將((2r,5r)-2-((6-氯-5-硝基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯(33 mg，0.069 mmol)及10%鈀/碳(1.5 mg)於甲醇(5.3 ml)中之混合物在25℃下在氫氣氛圍下攪拌3小時。反應物經矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮，得到((2r,5r)-2-((5-胺基-6-氯-

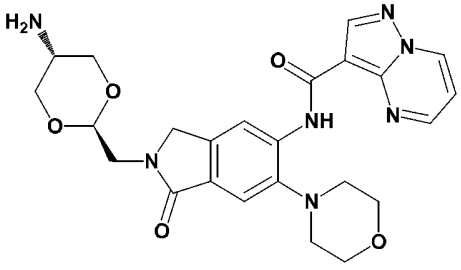
1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯(31 mg)，其未經進一步純化即使用。MS (ESI): *m/z* = 449 $[M+1]^+$。

步驟F. ((2R,5R)-2-((6-嗎啉基-1-側氧基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯



標題化合物以類似於實例173步驟D之方式，使用((2r,5r)-2-((5-胺基-6-氯-1-側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯(步驟E)製備，得到所需產物((2r,5r)-2-((6-嗎啉基-1-側氧基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯，其未經進一步純化呈粗物質使用。MS (ESI): *m/z* = 594 $[M+1]^+$。

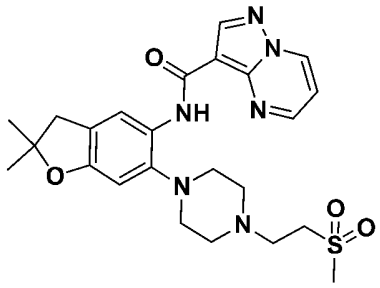
步驟G. N-(2-(((2R,5R)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



在周圍溫度下將((2R,5R)-2-((6-嗎啉基-1-側氧基-5-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺基)異吲哚啉-2-基)甲基)-1,3-二噁烷-5-基)胺基甲酸第三丁酯(40 mg，0.067 mmol)於二氯甲烷(5 ml)中之混合物用三氟乙酸

(0.5 ml)處理。72小時後，將混合物濃縮且粗殘餘物藉由製備型HPLC (Gemini NX，5×3 cm c18，5um；A：乙腈5-50%；B：含0.1%氫氧化銨之水)來純化，得到呈固體狀之N-(2-(((2r,5r)-5-胺基-1,3-二噁烷-2-基)甲基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(3 mg，0.0061 mmol，9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 4H), 3.60 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 4H), 2.80 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H)。MS (ESI): *m/z* = 494.2 $[M+1]^+$。

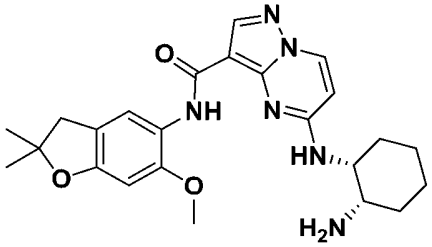
實例450. N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(甲基磺醯基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



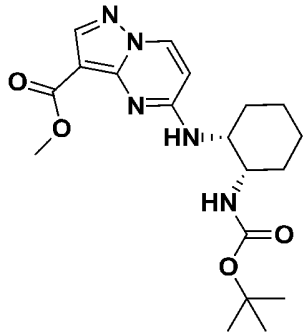
在0℃下將過氧單硫酸鉀(81 mg，0.13 mmol)添加至N-[2,2-二甲基-6-[4-(2-甲基硫基乙基)哌嗪-1-基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(30.8 mg，0.066 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(2.2 ml)中之溶液中，歷時2小時。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。粗殘餘物藉由製備型HPLC (Gemini NX，5×3 cm c18，5um；A：乙腈30-70%；B：含0.1%氫氧化銨之水)純化，得到N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(甲基磺醯基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-

3-甲醯胺(1.3 mg，0.0026 mmol，4%產率)。MS (ESI): *m/z* = 499.2 $[M+1]^+$。

實例451. 5-[[(1*R*,2*S*)-2-胺基環己基]胺基]-*N*-(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

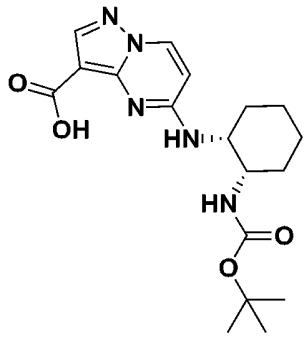


步驟A. 5-[[(1*R*,2*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)環己基]胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯



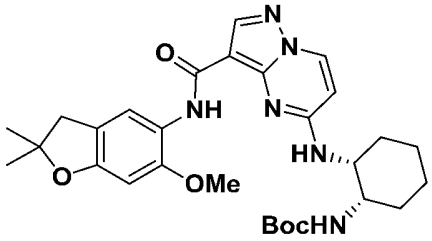
向微波小瓶饋入5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(500 mg，2.36 mmol)、N-[(1*S*,2*R*)-2-胺基環己基]胺基甲酸第三丁酯(506 mg，2.36 mmol)及甲醇(4.7 mL)。密封小瓶且在微波中在90℃下攪拌30分鐘，形成懸浮液。將反應混合物真空濃縮且粗產物藉由管柱層析法(0-100%乙酸異丙酯/庚烷)來純化，得到呈白色固體狀之5-[[(1*R*,2*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)環己基]胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(420.2 mg，1.08 mmol，46%產率)。MS: m/z = 390 (M+1)。

步驟B. 5-[[(1*R*,2*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)環己基]胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



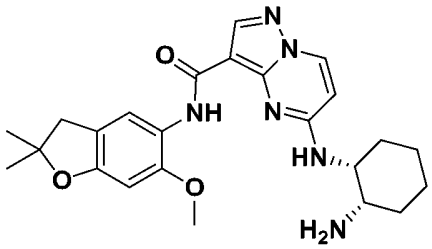
向5-[[(1*R*,2*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)環己基]胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(330 mg，0.85 mmol)於四氫呋喃(1.7 mL)及水(3.40 mL)中之混合物添加氫氧化鋰(61 mg，2.54 mmol)。將混合物在回流下攪拌2天，此後添加第二部分氫氧化鋰(61 mg，2.54 mmol)。又3小時後，使反應物達至室溫且分配於二氯甲烷與水之間。水相用1 N鹽酸酸化至pH 2且用二氯甲烷(3次)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮，得到呈白色固體狀之5-[[(1*R*,2*S*)-2-(第三丁氧基羰基胺基)環己基]胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(196.4 mg，0.5232 mmol)。MS: m/z = 376 (M+1)。

步驟C. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-[[3-[(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三丁酯



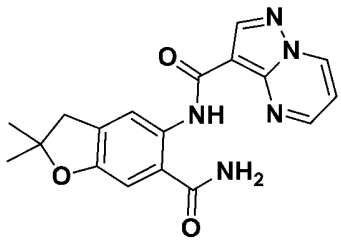
標題化合物以類似於實例12之方式，自6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-胺(實例34，步驟B)製備，得到*N*-[(1*S*,2*R*)-2-[[3-[(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三丁酯(97.3 mg，0.177 mmol，68.3%產率)。MS: m/z = 551 (M+1)。

步驟D. 5-[[(1*R*,2*S*)-2-胺基環己基]胺基]-*N*-(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

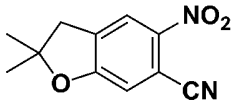


在0℃下向*N*-[(1*S*,2*R*)-2-[[3-[(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]胺基]環己基]胺基甲酸第三丁酯(97.3 mg，0.177 mmol)於二氯甲烷(1.77 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.442 mL，5.84 mmol)。使所得溶液達至室溫且攪拌3小時。將反應混合物真空濃縮且藉由HPLC來純化，得到呈白色固體狀之5-[[(1*R*,2*S*)-2-胺基環己基]胺基]-*N*-(6-甲氧基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(37 mg，0.082 mmol，46.5%產率)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.63 - 6.53 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 7H), 1.41 (s, 6H), 1.31 (s, 3H)。MS: m/z = 451.2 (M+1)。

實例452. *N*-(6-胺甲醯基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

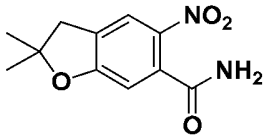


步驟A. 2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-甲腈



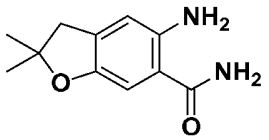
向含有6-氯-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(100 mg，0.44 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (20.1 mg，0.022 mmol)、S-Phos(18.6 mg，0.044 mmol)及氰化鋅(56.7 mg，0.48 mmol)之微波小瓶添加N,N-二甲基甲醯胺(2.2 mL)及水(0.021 mL)。混合物充以氮氣，歷時5分鐘，此後密封小瓶且在微波中在150℃下攪拌30分鐘。粗反應混合物分配於1 N氫氧化鈉與二氯甲烷之間。將水相用二氯甲烷(2次)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到橙色固體。粗殘餘物在二氧化矽(0-70%乙酸異丙酯/庚烷)上純化，得到呈黃色固體狀之2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-甲腈(75 mg，0.34 mmol，95%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.16 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H)。

步驟B. 2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-甲醯胺



將2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-甲腈(41.4 mg，0.190 mmol)及氫氧化鉀(11.7 mg，0.209 mmol)於第三丁醇(0.632 mL)中之混合物在60℃下攪拌。水解結束(2小時)後，將混合物用水稀釋且用二氯甲烷萃取。將水層用二氯甲烷(2次)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮，得到呈橙色固體狀之粗產物(45 mg，0.19 mmol，定量產率)。MS: m/z = 237 $[M+1]^+$。

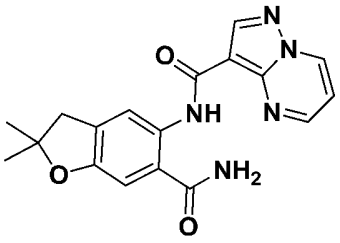
步驟C. 5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-甲醯胺



2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-6-甲醯胺(45 mg，0.195 mmol)

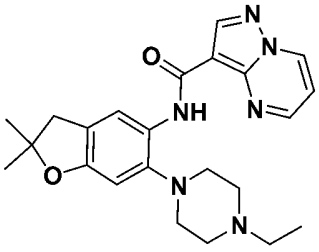
懸浮於乙醇(1.9 mL)中。添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)以溶解基質。添加10%鈀/碳(2 mg，0.0019 mmol)，且經由3次真空/H_2循環，氛圍換成氫氣。將混合物在H_2 (1atm)下攪拌隔夜。內含物經由0.45 um注射器式過濾器過濾，且真空濃縮濾液。急驟管柱層析法(0-100%乙酸異丙酯/庚烷)得到呈白色固體狀之5-胺基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-6-甲醯胺(22.6 mg，0.110 mmol，57%產率)。MS: m/z = 207 $[M+1]^+$。

步驟D. *N*-(6-胺甲醯基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



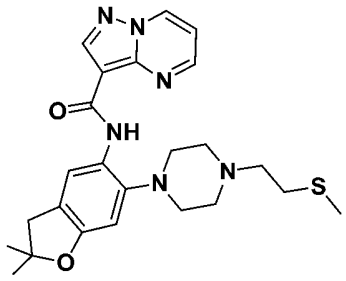
標題化合物以類似於實例4步驟C之方式製備，得到*N*-(6-胺甲醯基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(5 mg，4.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 9.31 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.44 (s, 6H)。MS: m/z = 352.1 [M+1]+。

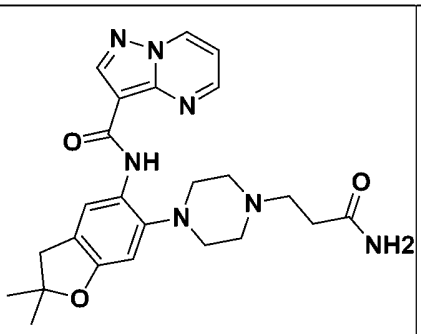
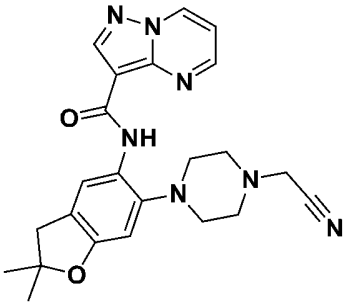
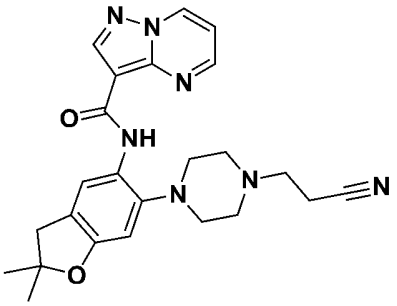
實例453. N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

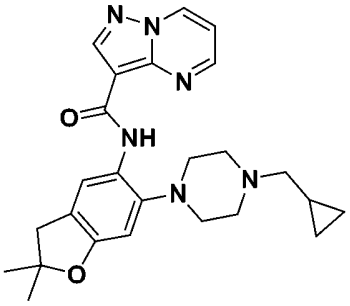
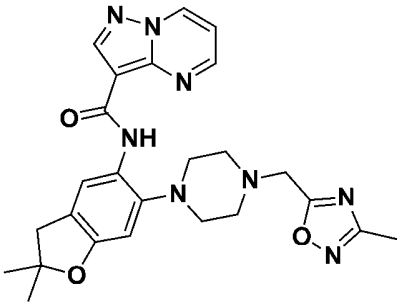
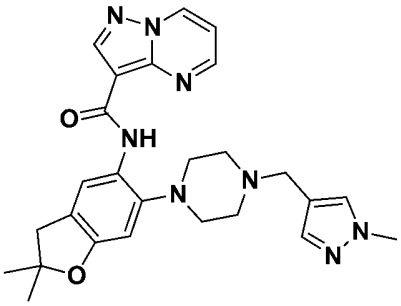


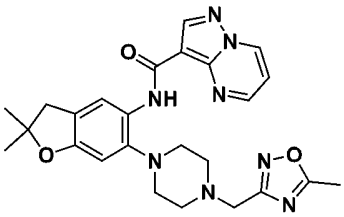
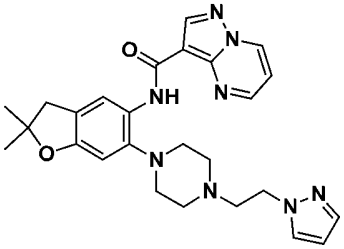
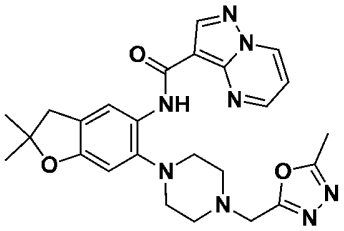
使N-(2,2-二甲基-6-哌嗪-1-基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例533) (50 mg，0.127 mmol)及溴乙烷(0.255 mmol)溶解於1,4-二噁烷(1.27 ml，0.1M)中且用N,N-二異丙基乙胺(0.067 ml，0.382 mmol)處理。將反應混合物在100℃下攪拌16小時，在減壓下濃縮且粗殘餘物藉由製備型HPLC來純化，得到呈固體狀之N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(7.7 mg，0.018 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 (dq, J = 1.0, 0.5 Hz, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI): m/z = 421.2 $[M+1]^+$。

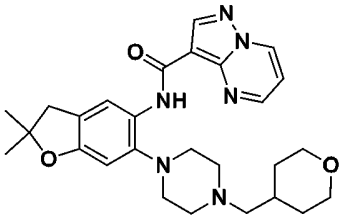
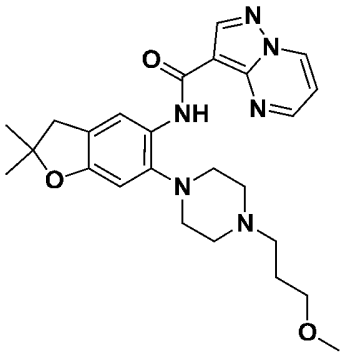
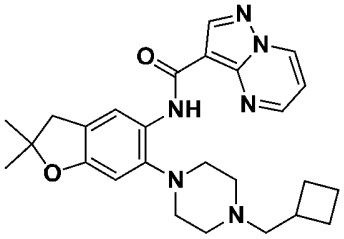
表17. 以類似於實例453之方式，製得以下實例：

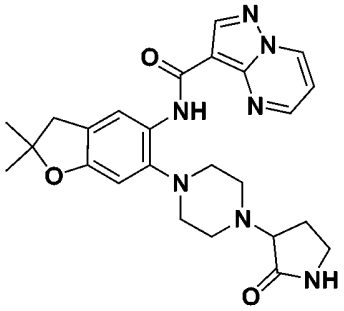
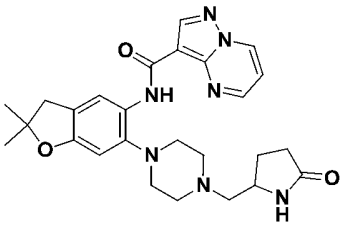
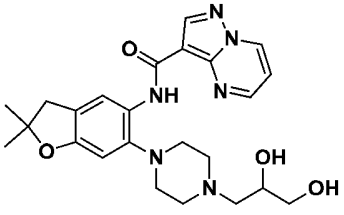
實例	名稱	結構	NMR，MS
454	N-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(甲基硫基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.36 (ddd, J = 7.0, 1.6, 0.5 Hz, 1H), 8.91 (ddd, J = 4.2, 1.7, 0.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.69 - 2.64 (m, 6H), 2.09 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 2.07 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 467.2 $[M+1]^+$。

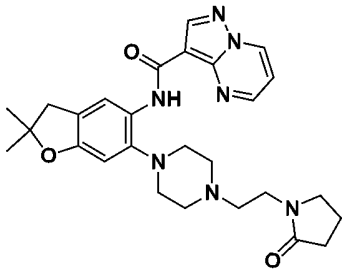
455	N-(6-(4-(3-胺基-3-側氧基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 464.2 $[M+1]^+$。
456	N-(6-(4-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.00 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 5.8, 3.6 Hz, 4H), 2.75 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 432.2 $[M+1]^+$。
457	N-(6-(4-(2-氰基乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.00 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.75 - 2.63 (m, 8H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 446.2 $[M+1]^+$。

458	N-(6-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.93 - 0.82 (m, 1H), 0.51 - 0.43 (m, 2H), 0.16 - 0.07 (m, 2H)。MS (ESI): *m/z* = 447.2 $[M+1]^+$。
459	N-(2,2-二甲基-6-(4-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.01 - 2.98 (s, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 4H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 489.2 $[M+1]^+$。
460	N-(2,2-二甲基-6-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): *m/z* = 487.2 $[M+1]^+$。

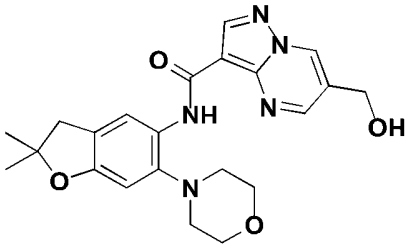
461	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 489.2 $[M+1]^+$。
462	*N*-(6-(4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.22 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 6H), 2.73 - 2.63 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 487.2 $[M+1]^+$。
463	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.73 (s, 4H), 1.41 (s, 7H)。MS (ESI): m/z = 489.2 $[M+1]^+$。

464	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.60 (s, 4H), 2.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.21 - 1.07 (m, 2H)。MS (ESI): m/z = 491.2 $[M+1]^+$。
465	*N*-(6-(4-(3-甲氧基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.66 - 2.56 (m, 4H), 2.42 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 465.2 $[M+1]^+$。
466	*N*-(6-(4-(環丁基甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.79 (ddt, J = 5.3, 4.4, 0.9 Hz, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.44 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.02 (dddd, J = 9.8, 8.6, 5.0, 2.7 Hz, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。MS

			(ESI): m/z = 461.2 $[M+1]^+$。
467	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-側氧基吡咯啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.34 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.19 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 5H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 6H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.24 (s, 1H)。MS (ESI): m/z = 476.2 $[M+1]^+$。
468	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-((5-側氧基吡咯啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 - 8.26 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.24 - 2.03 (m, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.41 (s, 7H)。MS (ESI): m/z = 490.2 $[M+1]^+$。
469	*N*-(6-(4-(2,3-二羥基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.60 (m, 5H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 467.2 $[M+1]^+$。

470	*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 4H), 2.70 - 2.61 (m, 3H), 2.21 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.41 (s, 7H)。MS (ESI): m/z = 504.2 $[M+1]^+$。

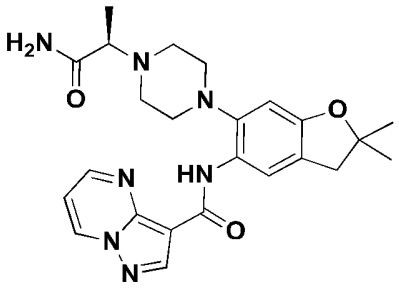
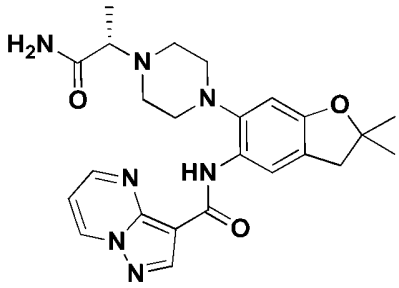
實例471. *N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-6-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



向6-溴-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg，0.21 mmol)於1,4-二噁烷(3 ml)及水(0.30 ml)中之溶液中添加乙醯氧基甲基(三氟)硼鉀(115 mg，0.64 mmol)、碳酸鈉(68 mg，0.64 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯(60 mg，0.13 mmol)及Ruphos-Pd-G2 (44 mg，0.06 mmol)。將反應混合物在微波照射下在120℃下攪拌0.5小時。過濾反應混合物且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中5%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-6-(羥基甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(48 mg，53%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10.42 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.72

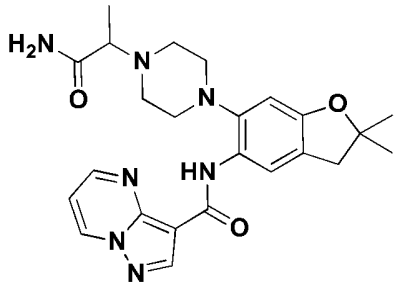
(s, 1H), 5.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 424.1 $[M+H]^+$。

實例472及473. *N*-[6-[4-[(1*R*)-2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[6-[4-[(1*S*)-2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

步驟A：

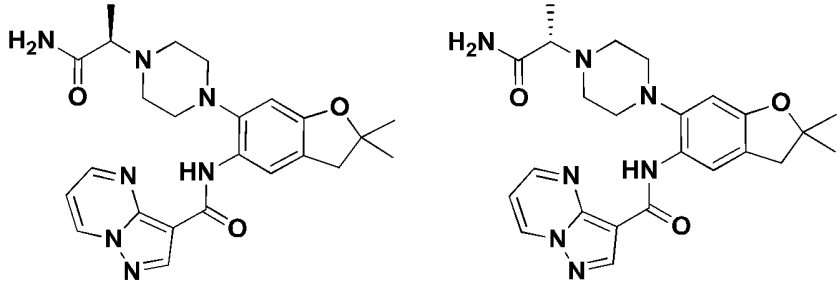
***N*-[6-[4-(2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺**



向N-(2,2-二甲基-6-哌嗪-1-基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例533) (200 mg，0.51 mmol)於1,4-二噁烷(5 ml)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(197.6 mg，1.53 mmol)及2-溴丙醯胺(85.2 mg，0.56 mmol)。將反應在100℃下攪拌16小時。反應物濃縮且藉由製備型TLC (二氯甲烷中10%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-(2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃

-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(162.0 mg，68.6%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 464.2 $[M+H]^+$

步驟B：N-[6-[4-[(1*R*)-2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*- 苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及N-[6-[4-[(1S)-2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

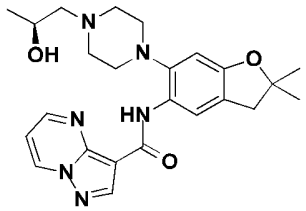
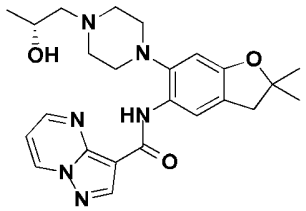
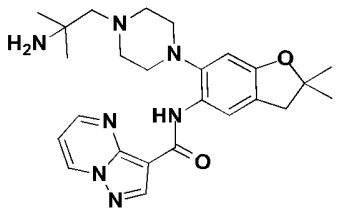


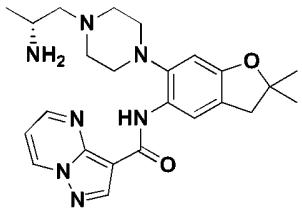
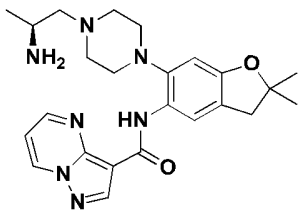
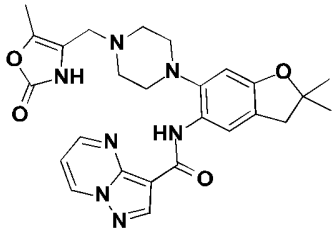
N-[6-[4-(2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(162 mg，0.35 mmol)藉由對掌性SFC來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-[4-[(1R)-2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(45 mg，27%；RT = 2.97分鐘)及*N*-[6-[4-[(1S)-2-胺基-1-甲基-2-側氧基-乙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(35 mg，21%；RT = 3.45分鐘)，絕對立體化學任意分配。

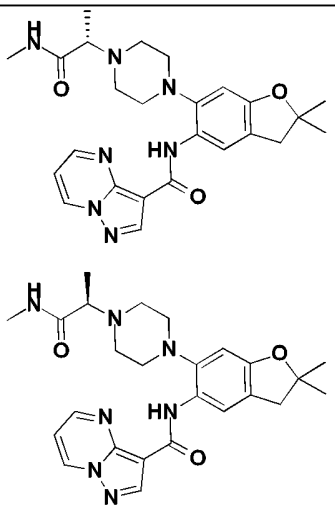
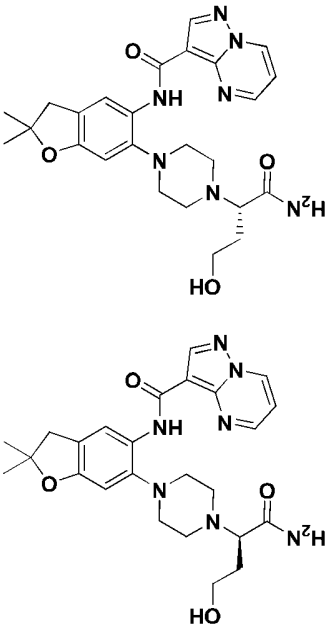
實例472，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.34 - 9.33 (m, 1H), 8.94 - 8.93 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.09 - 3.07 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.81 - 2.80 (m, 4H), 2.79 - 2.73 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 464.2 $[M+H]^+$

實例473，峰2：^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.37 - 9.35 (m, 1H), 8.96 - 8.95 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.75 (s, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz,3H)。LCMS (ESI): m/z = 464.3 $[M+H]^+$

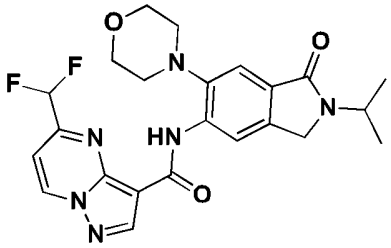
表18. 以類似於實例472之方式，製得以下實例：

實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
474	(*S*)-*N*-(6-(4-(2-羥基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.36 - 9.34 (m, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.81 - 2.79 (m, 4H), 2.68 - 2.66 (m, 4H), 2.36 -2.34 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.09-1.05 (m, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 451.3 $[M+H]^+$。
475	(*R*)-*N*-(6-(4-(2-羥基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.36 - 9.34 (m, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.81 - 2.79 (m, 4H), 2.68 - 2.66 (m, 4H), 2.36 -2.34 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.09-1.05 (m, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 451.3 $[M+H]^+$。
476	*N*-(6-(4-(2-胺基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.39 - 9.34 (m, 1H), 8.91 - 8.80 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.85 - 2.80 (m, 8H), 2.40 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.13 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 486.2 $[M+Na]^+$。

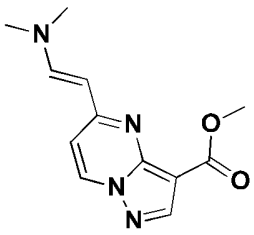
477	*N*-[6-[4-[(2*R*)-2-胺基丙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11-9.10 (m, 1H), 8.88-8.87 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H) , 3.03 (s, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.0, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 472.1 $[M+Na]^+$。
478	N-[6-[4-[(2S)-2-胺基丙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H) , 3.03 (s, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.4, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 472.1 $[M+Na]^+$。
479	*N*-[2,2-二甲基-6-[4-[(5-甲基-2-側氧基-3*H*-噁唑-4-基)甲基]哌嗪-1-基]-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 10.31 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H). 7.10 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.99-2.89 (m, 4H), 2.74-2.64 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 504.2 $[M+H]^+$
480及481	*(S)*-*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(1-(甲基胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺 *(R)*-*N*-(2,2-二甲基-6-(4-(1-(甲基胺基)-1-側氧基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑		實例480，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.32 (s, 1H), 8.83-8.82 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.94-2.93 (m, 4H), 2.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.70-2.69 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 478.1 $[M+H]^+$ 實例481，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10.32 (s, 1H), 8.83-8.82 (m, 1H), 8.77 (s, 1H),

	并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		8.71-8.70 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.94-2.93 (m, 4H), 2.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.70-2.69 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 478.1 $[M+H]^+$
482及483	*N*-[6-[4-[(1*S*)-1-胺甲醯基-3-羥基-丙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 及 *N*-[6-[4-[(1*R*)-1-胺甲醯基-3-羥基-丙基]哌嗪-1-基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例482，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.35-9.33 (m, 1H), 8.99 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 8H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 494.2 $[M+H]^+$。 實例483，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36-9.34 (m, 1H), 8.99-8.98 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 8H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 494.2 $[M+H]^+$

實例484. 5-(二氟甲基)-*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

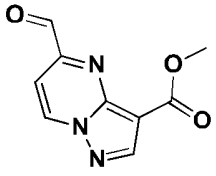


步驟A：5-[(*E*)-2-(二甲胺基)乙烯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯



向5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.30 g，6.33 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 ml)中之溶液中添加氫氧化鋰(75 mg，3.17 mmol)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(2.26 g，19 mmol)。將混合物在120℃下攪拌16小時。反應物濃縮且藉由急驟管柱層析法(乙酸乙酯)來純化，得到呈深黃色固體狀之5-[(*E*)-2-(二甲胺基)乙烯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(950 mg，60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.04 (br s, 6H)。

步驟B：5-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯

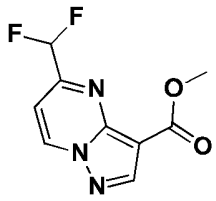


向5-[(*E*)-2-(二甲胺基)乙烯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(950.0 mg，3.86 mmol)於甲醇(20 ml)中之溶液中添加含過碘酸鈉(1.65 g，7.72 mmol)之水(20 ml)。將混合物在60℃下攪拌16小時。移除甲

醇且將水溶液用乙酸乙酯(150 ml×2)萃取。將合併之有機相用飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)及鹽水(150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析法(乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之5-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(630 mg，79%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

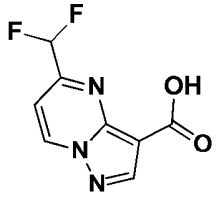
步驟C：5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯



在0℃下向5-甲醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(600 mg，2.92 mmol)於二氯甲烷(10 ml)中之溶液中逐滴添加二乙基胺基三氟化硫(943 mg，5.85 mmol)。將反應在25℃下攪拌16小時。反應物濃縮且藉由急驟管柱層析法(石油醚中33%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(430 mg，64%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

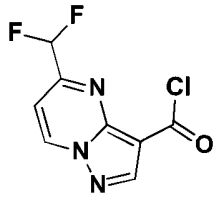
步驟D：5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸



將5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸甲酯(100 mg，0.44 mmol)及氫氧化鋰單水合物(24 mg，0.57 mmol)於四氫呋喃(1 ml)及甲醇(1 ml)中之混合物在微波照射下在100℃下攪拌100分鐘。反應物用

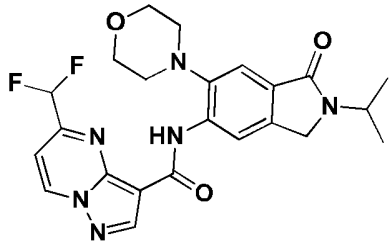
鹽酸(1 M，0.6 mL)酸化且濃縮，得到呈紅色固體狀之5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(90 mg，95%產率)，其未經進一步純化直接用於下一步。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.4 Hz, 1H)。

步驟E：5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯



向5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(70 mg，0.33 mmol)於乙二醯氯(2.8 ml，32 mmol)中之溶液中添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(24 mg，0.33 mmol)。將混合物在25℃下攪拌1小時。將反應混合物濃縮，得到呈黃色固體狀之5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(70 mg，92%產率)，其直接使用。

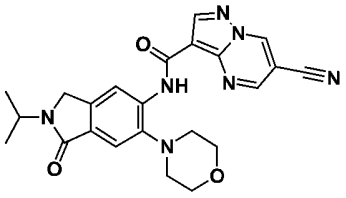
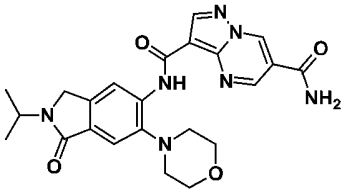
步驟F：5-(二氟甲基)-*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



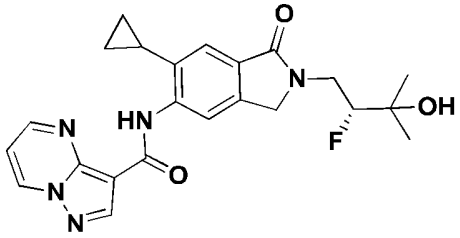
向5-(二氟甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(70 mg，0.30 mmol)於吡啶(5 ml)中之溶液中添加5-胺基-2-異丙基-6-嗎啉基-異吲哚啉-1-酮(65 mg，0.24 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌6小時。反應物濃縮且藉由製備型TLC (二氯甲烷中10%甲醇)純化，得到粗產物，其用甲醇(5 mL)濕磨，得到呈黃色固體狀之5-(二氟甲基)-*N*-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(39 mg，

35%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.04 - 2.95 (m, 4H), 1.31 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 471.2 $[M+H]^+$。

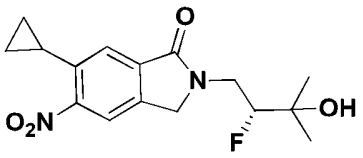
表19. 以類似於實例484之方式，製得以下實例：

實例	名稱	結構	NMR，MS
485	6-氰基-N-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 10.28 - 10.24 (m, 1H), 9.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 2.93 - 2.86 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS: *m/z* = 446.2 $[M+H]^+$。
486	N3-(2-異丙基-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 10.28 - 10.24 (m, 1H), 9.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 2.93 - 2.86 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS: *m/z* = 464.2 $[M+H]^+$。

實例487. N-[6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

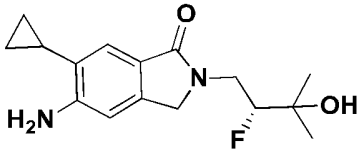


步驟A: 6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮



在氮氣保護下向6-氯-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(200 mg，0.63 mmol)、環丙基硼酸(82 mg，0.95 mmol)、磷酸鉀(536 mg，2.53 mmol)及三苯基膦(50 mg，0.19 mmol)於甲苯(5 ml)及水(1 ml)中之溶液中添加乙酸鈀(II)(21 mg，0.09 mmol)。將反應在微波照射下在120℃下攪拌2小時。將反應物用水(5 ml)稀釋且用二氯甲烷(50 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (石油醚中50%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(與一些氧化三苯基膦；200 mg，98%產率)。

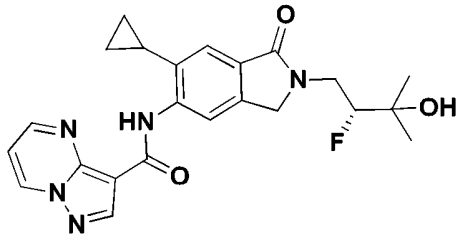
步驟B：5-胺基-6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮



向6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(200 mg，0.62 mmol)及鐵(173 mg，3.1 mmol)於乙醇(5 ml)及水(1 ml)中之溶液中添加氯化銨(166 mg，3.1 mmol)。將反應在80℃下攪拌2小時。過濾反應物且濃縮。使殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 ml)中，用水(20 ml)稀釋且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之5-胺基-6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮(110

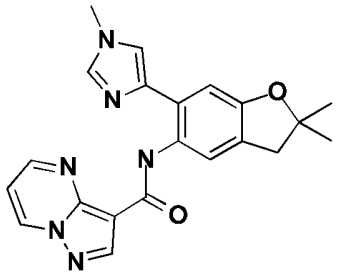
mg，61%產率)。

步驟C：*N*-[6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

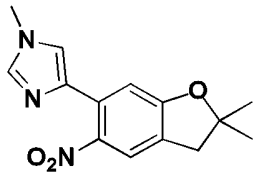


向5-胺基-6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮(100 mg，0.34 mmol)於吡啶(10 ml)中之溶液中添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(75 mg，0.41 mmol)。將反應在25℃下攪拌2小時且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中10%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-環丙基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(92.2 mg，59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.58 (s, 1H), 9.40 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 3H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.24 - 1.15 (m, 8H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 438.1 $[M+H]^+$。

實例488. *N*-[2,2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-4-基)-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

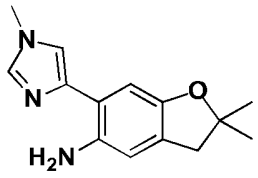


步驟A：4-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)-1-甲基-咪唑



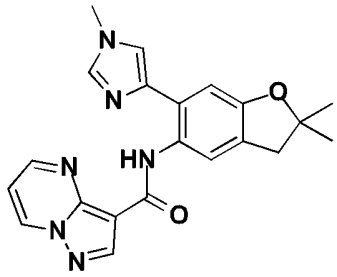
在氮氣下向6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃(200mg, 0.74mmol)二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (103 mg，0.15mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5ml)中之溶液中添加三丁基-(1-甲基咪唑-4-基)錫烷(382 mg，1.03mmol)。將混合物在100℃下攪拌16小時。過濾反應混合物，用水(20 ml)稀釋且用乙酸乙酯(20ml×2)萃取。將有機相用鹽水(10 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟層析法(石油醚中5-10%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之4-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)-1-甲基-咪唑(113mg，56%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.13(s, 1H),7.07(s, 1H), 3.73(s,3H), 3.06 (s,2H), 1.52 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 274.0 $[M+H]^+$。

步驟B：2,2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-4-基)-3*H*-苯并呋喃-5-胺



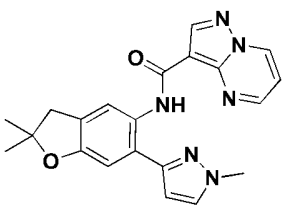
向4-(2,2-二甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-6-基)-1-甲基-咪唑(120mg，0.44 mmol)於甲醇(4 ml)中之溶液中添加10%鈀/碳(46 mg，0.22 mmol)。將反應混合物在氫氣氛圍(15 psi)下在25℃下攪拌2小時。過濾反應物，且濾液濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中5%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之2,2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-4-基)-3*H*-苯并呋喃-5-胺(85 mg，80%)。LCMS (ESI): *m/z* = 243.9 $[M+H]^+$。

步驟C：*N*-[2,2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-4-基)-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

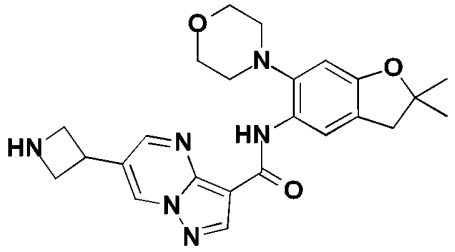


向2,2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-4-基)-3*H*-苯并呋喃-5-胺(85mg，0.35mmol)於吡啶(2ml)中之溶液中添加吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(95mg，0.52mmol)。將反應混合物在25℃下攪拌2小時。反應物濃縮且殘餘物藉由製備型TLC (石油醚中10%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[2,2-二甲基-6-(1-甲基咪唑-4-基)-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(45mg，33.2%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 11.45(s, 1H), 8.78 - 8.76 (m, 2H), 8.67-8.65(m, 1H), 8.28(s, 1H),7.48 (s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H) , 6.92(s, 1H), 3.71(s, 3H),3.08(s,2H), 1.51(s,6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 389.0 $[M+H]^+$。

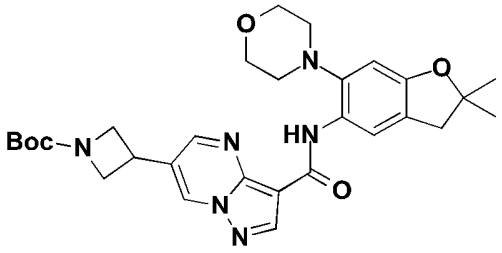
表20. 以類似於實例488之方式，製得以下實例：

實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
489	N-[2,2-二甲基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.10 (s, 1H), 8.78 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.76(s, 1H),8.66 - 8.65(m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.48(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.09 (s, 2H), 1.51(s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 389.0 $[M+H]^+$。

實例490. 6-(氮雜環丁烷-3-基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



步驟A：3-[3-[(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

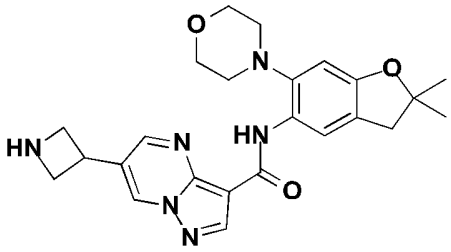


在20℃下在氮氣下向鋅(211 mg，3.23 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2.5 ml)中之混合物添加氯三甲基矽烷(0.03 ml，0.40 mmol)及1,2-二溴乙烷(0.03 ml，0.40 mmol)。將所得混合物攪拌15分鐘。逐份添加1-Boc-3-碘氮雜環丁烷(700 mg，2.47 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1 ml)中之溶液。將反應混合物攪拌30分鐘，得到鋅試劑溶液。

在另一反應容器中，向6-溴-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(200 mg，0.42 mmol)於*N*, *N*-二甲基乙醯胺(2 ml)中之溶液中添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(75 mg，0.10 mmol)、碘化亞銅(39 mg，0.20 mmol)及剛剛製備之(1-第三丁氧基羰基氮雜環丁烷-3-基)-碘-鋅(3.03 ml，2.12 mmol)。將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌16小時。反應混合物藉由水(50 ml)淬滅且用二氯甲烷(50 ml×3)萃取。將合併之有機層用水(150 ml×3)、鹽水(150 ml)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在矽膠上(用石油醚中0-20-50-100%乙酸乙酯溶離)來純化，得到粗產物，其藉由製備型TLC (二氯甲烷中5%甲醇)進一步純

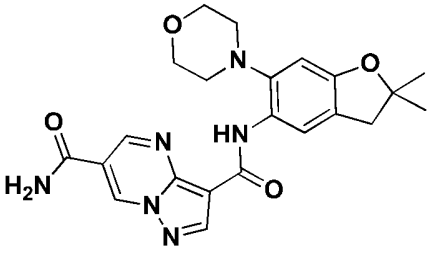
化兩次，得到呈黃色固體狀之3-[3-[(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(100 mg，43%)。LCMS (ESI): *m/z*= 549.3[M+H]$^+$。

步驟B：6-(氮雜環丁烷-3-基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺鹽酸鹽

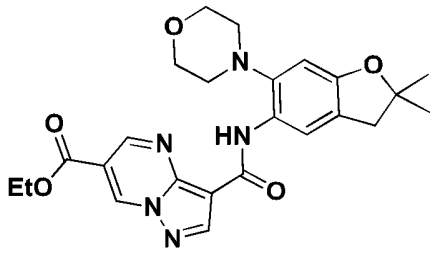


將3-[3-[(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(90 mg，0.16 mmol)於4 M鹽酸之甲醇溶液(2 ml，8 mmol)中之混合物在28℃下攪拌30分鐘。將反應混合物濃縮，得到殘餘物，其用甲醇濕磨，得到呈黃色固體狀之6-(氮雜環丁烷-3-基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(35 mg，42%，HCl鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10.34 (s, 1H), 9.60-9.50 (m, 1H), 9.05-8.95 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 -4.25 (m, 5H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.95-2.75 (m, 4H), 1.42 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 449.1 [M+H]$^+$。

實例491. N^3-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺

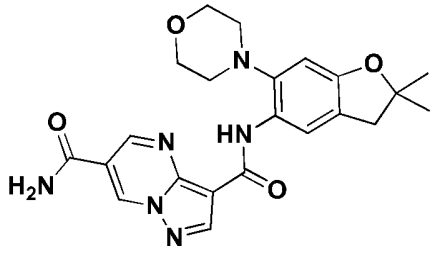


步驟A：3-((2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯



將6-溴-N-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(150 mg，0.3 mmol)、三乙胺(96 mg，1.0 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(23 mg，0.03 mmol)於無水乙醇(25 ml)中之溶液在80℃下在CO氛圍(40 psi)下攪拌20小時。將反應混合物濃縮且殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中4%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之3-[(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯(120.0 mg，81%)。LCMS (ESI): *m/z* = 466.1 $[M+H]^+$。

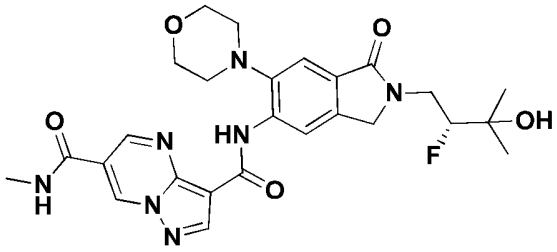
步驟B：N^3-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺



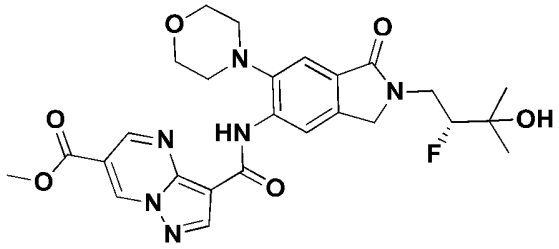
向3-[(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯(120.0 mg，0.3 mmol)添加氨水(22.0 mg，1.3 mmol)飽和之無水乙醇(30 ml)。將混合物在100℃下攪拌48小時且濃縮。粗產物用含10%甲醇之二氯甲烷濕磨兩次，得到呈紅紫色固體狀之*N*-3-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-3H-苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-

3,6-二甲醯胺(37.1 mg，32%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.42 (s, 1H), 9.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.87 -3.84 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.83-2.81 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 437.2 $[M+H]^+$。

實例492. *N3*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]-N^6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺



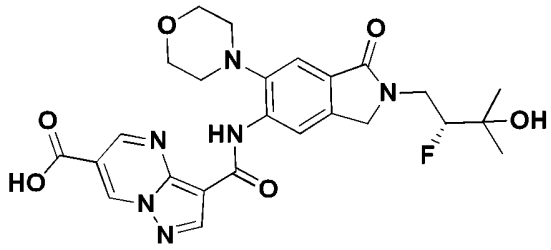
步驟A：3-[[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸甲酯



向6-溴-*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例269) (100 mg，0.18 mmol)於甲醇(15 ml)中之溶液中添加三乙胺(54 mg，0.53 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(7 mg，0.01 mmol)。將反應在CO (50 psi)下在80℃下攪拌16小時。將反應物用水(50 ml)稀釋且用二氯甲烷(100 ml×3)萃取。將有機相用鹽水(100 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中10%甲醇)來純化，得到呈棕色固體狀之3-[[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉

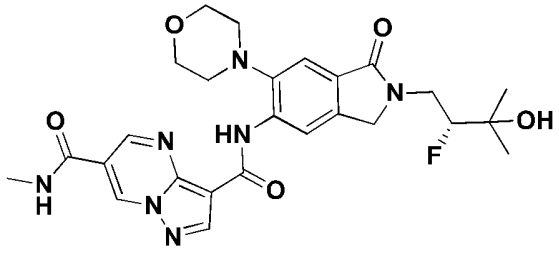
基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸甲酯(90 mg，94%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 541.1 $[M+H]^+$。

步驟B：3-[[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸



向3-[[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸甲酯(80 mg，0.15 mmol)於甲醇(2 ml)及水(1 ml)中之溶液中添加氫氧化鋰(18 mg，0.74 mmol)。將反應在30℃下攪拌2小時。將反應物用水(10 ml)稀釋且用乙酸乙酯(50 ml×3)洗滌。水相用鹽酸(2 M)調至pH 5且用二氯甲烷(50 ml×3)萃取。將有機相用鹽水(50 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈棕色固體狀之3-[[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸(72 mg，92%)。LCMS (ESI): *m/z* = 527.1 $[M+H]^+$。

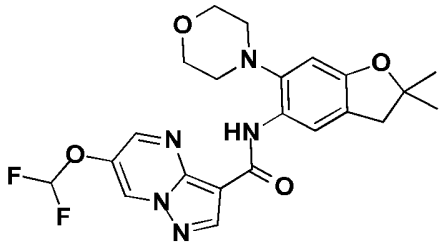
步驟C：*N3*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]-N^6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺



向3-[[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸(72.0 mg，0.14

mmol)、甲胺鹽酸鹽(19 mg，0.27 mmol)及HATU (78 mg，0.21 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 ml)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.05 ml，0.27 mmol)。將反應在30℃下攪拌30分鐘。過濾反應物且藉由逆相層析法(Waters Xbridge Prep OBD C18 150 mm×30mm，5 μm，乙腈20-50%/含0.05%氫氧化氨之水)來純化，得到呈黃色固體狀之N^3-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]-N^6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲醯胺(14.1 mg，18.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.96 - 8.95 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 5H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 2.94 - 2.88 (m, 7H), 1.18 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 540.1 $[M+H]^+$。

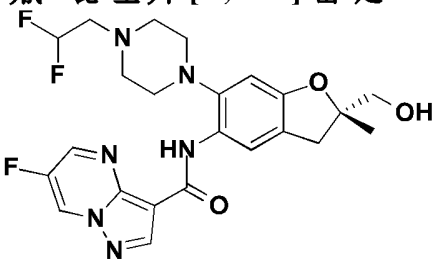
實例493. 6-(二氟甲氧基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

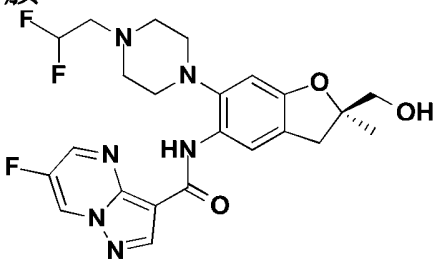


向*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-羥基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(**實例530**) (180 mg，0.44 mmol)於DMF (8 ml)及水(0.8 ml)中之溶液中添加碳酸銫(172 mg，0.53 mmol)及氯二氟乙酸鈉(134 mg，0.88 mmol)。將混合物在100℃下加熱16小時。使反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(50 ml)稀釋，且用H_2O (20 ml×2)洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC

(二氯甲烷中2%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之6-(二氟甲氧基)-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(26 mg，12%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.37 (s, 1H), 8.82 - 8.81 (m, 2H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.90 - 6.43 (m, 2H), 4.09 - 3.88 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 4H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 460.0 $[M+H]^+$。

實例494及495. *N*-[(2*R*)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*S*)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





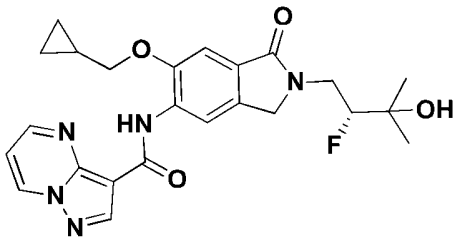
N-[6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例131，155 mg，0.32 mmol)藉由對掌性SFC來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2*S*)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(70.44 mg，44.1%)及*N*-[(2*R*)-6-[4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]-2-(羥基甲基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]-6-氟-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(71.18 mg，44.5%)，絕對立體化學任意分配。

實例494，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.24 (s, 1H), 9.85 - 9.75 (m, 1H), 9.20 - 9.10 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 - 6.05 (m, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H),

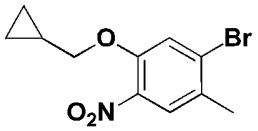
3.25 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.70 (m, 11H), 1.34 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 491.2 $[M+H]^+$。

實例495，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ10.24 (s, 1H), 9.85 - 9.75 (m, 1H), 9.20 - 9.10 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 - 6.05 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.70 (m, 11H), 1.34 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 491.2 $[M+H]^+$。

實例496. *N*-[6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



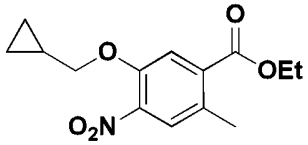
步驟A：1-溴-5-(環丙基甲氧基)-2-甲基-4-硝基-苯



向環丙烷甲醇(0.92 g，12.82 mmol)及1-溴-5-氟-2-甲基-4-硝基苯(1.5g，6.41 mmol)於四氫呋喃(50 ml)中之溶液中添加第三丁醇鈉(0.74 g，7.69 mmol)。將混合物在50℃下攪拌16小時。過濾混合物且濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析法(石油醚中5%乙酸乙酯)來純化，得到呈白色固體狀之1-溴-5-(環丙基甲氧基)-2-甲基-4-硝基-苯(1.1 g，60%產率)。

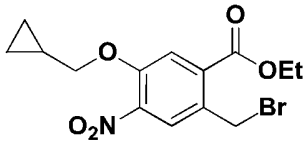
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 2H), 0.42 - 0.38 (m, 2H)。

步驟B：5-(環丙基甲氧基)-2-甲基-4-硝基-苯甲酸乙酯



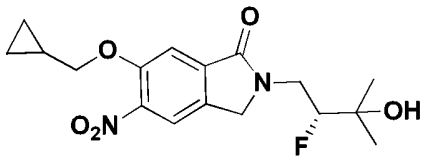
向1-溴-5-(環丙基甲氧基)-2-甲基-4-硝基-苯(500 mg，1.75 mmol)於三乙胺(10 ml，72 mmol)及乙醇(20 ml)中之溶液中添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(122 mg，0.17 mmol)。將反應在80℃下在CO (40~50 psi)下攪拌16小時。過濾反應物且濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析法(石油醚中3%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之5-(環丙基甲氧基)-2-甲基-4-硝基-苯甲酸乙酯(340 mg，69%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 1H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.43 - 0.36 (m, 2H)。

步驟C：2-(溴甲基)-5-(環丙基甲氧基)-4-硝基-苯甲酸乙酯



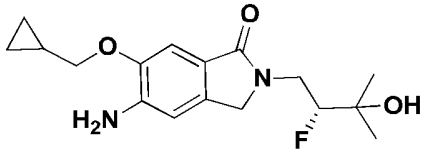
向5-(環丙基甲氧基)-2-甲基-4-硝基-苯甲酸乙酯(400 mg，1.43 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加1-溴-2,5-吡咯啶二酮(305 mg，1.72 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (35 mg，0.21 mmol)。將混合物在80℃下在氮氣下攪拌16小時且濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析法(石油醚中2%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之2-(溴甲基)-5-(環丙基甲氧基)-4-硝基-苯甲酸乙酯(260 mg，50%產率)。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 - 1.29 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H)。

步驟D：6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮



向2-(溴甲基)-5-(環丙基甲氧基)-4-硝基-苯甲酸乙酯(370 mg，1.03 mmol)於甲醇(15 ml)中之溶液中添加(3*R*)-4-胺基-3-氟-2-甲基-丁-2-醇(187 mg，1.55 mmol)及三乙胺(209 mg，2.07 mmol)。將反應在60℃下攪拌5小時。反應物濃縮且藉由急驟層析法(石油醚中70%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(190 mg，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.69 - 4.42 (m, 3H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 6H), 1.31 - 1.28 (m, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), 0.45 - 0.35 (m, 2H)。

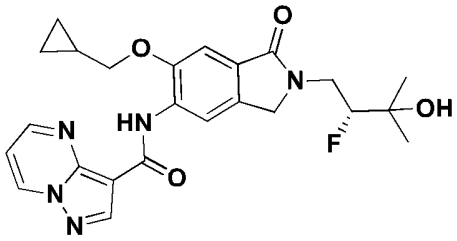
步驟E：5-胺基-6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮



向6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(190 mg，0.54 mmol)於乙醇(10 ml)及水(2 ml)中之溶液中添加鐵(150 mg，2.7 mmol)及氯化銨(144 mg，2.7 mmol)。將反應在80℃下攪拌2小時。將反應物過濾，接著濃縮。反應物溶於二氯甲烷(80 ml×2)中，用鹽水(80 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃

色固體狀之5-胺基-6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮(170 mg，97%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 323.0 $[M+H]^+$。

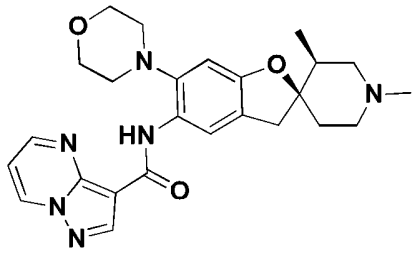
步驟F：*N*-[6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

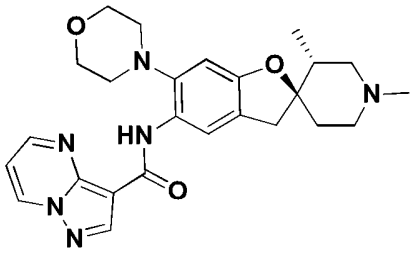


向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(148 mg，0.82 mmol)於吡啶(5 ml)中之溶液中添加5-胺基-6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮(220 mg，0.68 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌16小時。反應物濃縮且藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中75%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[6-(環丙基甲氧基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(252 mg，77%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 3H), 4.09 - 3.84 (m, 3H), 3.75 - 3.61 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.23 - 1.13 (m, 6H), 0.73 - 0.65 (m, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 468.1 $[M+H]^+$。

實例497及498. *N*-((2*R*,3'*S*)-1',3'-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-*哌啶*]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-((2*R*,3'*R*)-1',3'-二甲基-6-嗎啉基-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

甲醯胺



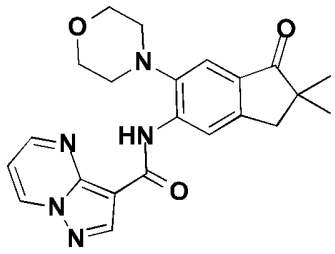


向1',3'-二甲基-6-嗎啉基-螺[3*H*-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-胺(900 mg，2.84 mmol；根據針對實例152所述之程序，自1,3-二甲基哌啶-4-酮製備)於吡啶(50 ml)中之溶液中添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(669 mg，3.69 mmol)。將混合物在60℃下攪拌3小時。反應物濃縮，且殘餘物用甲醇(5 ml)濕磨，得到呈黃色固體狀之*N*-(1',3'-二甲基-6-嗎啉基-螺[3*H*-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(1.0 g，76%產率)。其藉由對掌性製備型SFC來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2*R*,3'*S*)-1',3'-二甲基-6-嗎啉基-螺[3*H*-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(325 mg，25%；RT = 2.105分鐘)及*N*-[(2*R*,3'*R*)-1',3'-二甲基-6-嗎啉基-螺[3*H*-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(350 mg，26.4%；RT = 2.822分鐘)，絕對立體化學任意分配。

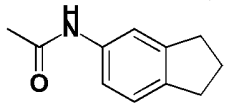
實例497，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.46 (s, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.78 - 8.76 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 4H) , 3.22 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 5H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.42 - 2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.81 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 463.3 $[M+H]^+$。

實例498，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 4H) , 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.30 (d, *J* = 16.8 Hz , 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 16.8 Hz , 1H), 2.93 - 2.90 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 463.1 $[M+H]^+$。

實例499. *N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

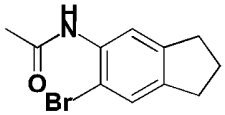


步驟A：*N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)乙醯胺



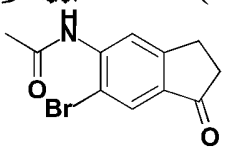
向2,3-二氫-1*H*-茚-5-基胺(15.0g，112.6mmol)及三乙胺(17.1 g，168.9mmol)於二氯甲烷(300ml)中之攪拌溶液逐滴添加乙醯氯(26.5g，337.9 mmol)。將混合物在26℃下攪拌2.5小時，用甲醇(20 ml)及水(100 ml)淬滅，且用二氯甲烷(150 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中20-45%乙酸乙酯)來純化，得到呈淡棕色固體狀之*N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)乙醯胺(19.0g，96 %)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (五重峰, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

步驟B：*N*-(6-溴茚滿-5-基)乙醯胺



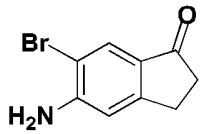
在0℃下經20分鐘時間向*N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)乙醯胺(19.0g，108.4mmol)於乙酸(350ml)中之攪拌溶液中添加含溴(6.83ml，133.4 mmol)之乙酸(3 ml)。將混合物在26℃下在氮氣下攪拌1小時，且用水稀釋，直至無更多沈澱形成。收集沈澱，用水洗滌，且在真空下乾燥，得到呈淡黃色固體狀之*N*-(6-溴茚滿-5-基)乙醯胺(27.0 g，98%)。LCMS (ESI): m/z = 255.8 $[M+H]^+$。

步驟C：*N*-(6-溴-1-側氧基-茚滿-5-基)乙醯胺



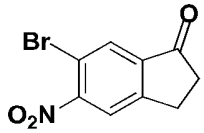
在50℃下向*N*-(6-溴茚滿-5-基)乙醯胺(27.0g，106.3 mmol)於乙酸(300ml)中之攪拌溶液中逐滴添加含三氧化鉻(44.0 g，439.9 mmol)之50%乙酸水溶液(34 ml)且再攪拌20分鐘。接著當將反應用2-丙醇(10 ml)淬滅時其冷卻至0℃。真空移除溶劑，且將殘餘物用水(100 ml)稀釋且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。將合併之有機相用0.5 M NaOH水溶液(50ml)及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中0-4%甲醇)來純化，得到呈淡黃色固體狀之*N*-(6-溴-1-側氧基-茚滿-5-基)乙醯胺(13.1g，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)。

步驟D：5-胺基-6-溴-茚滿-1-酮



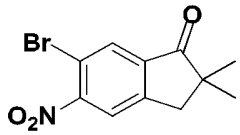
將*N*-(6-溴-1-側氧基-茚滿-5-基)乙醯胺(13.1g，48.9 mmol)及6M鹽酸水溶液(260ml，1.560mol)之混合物在100℃下在氮氣下攪拌1小時。溶液冷卻至0℃且用10 M氫氧化鈉水溶液調至pH = 8。收集所形成之沈澱，用水洗滌，且在真空下乾燥，得到呈淡棕色粉末狀之5-胺基-6-溴-茚滿-1-酮(10.8g，98%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

步驟E：6-溴-5-硝基-茚滿-1-酮



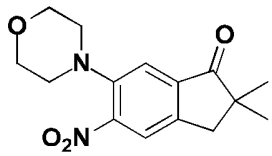
在0℃下經5分鐘時間向5-胺基-6-溴-茚滿-1-酮(4.0g，17.7 mmol)於20% HBF_4水溶液(16 ml)中之懸浮液中逐滴添加4M亞硝酸鈉水溶液(1.9 g，27.3 mmol)。添加結束後，將混合物攪拌50分鐘。在26℃下經30分鐘時間所得泡沫狀懸浮液逐份添加至銅(5.3 g，83.2 mmol)及亞硝酸鈉(16.3g, 236.7mmol)於水(32ml)中之劇烈攪拌混合物。在添加期間，藉由添加少量乙醚分解過量泡沫狀物。將混合物再攪拌50分鐘後，其經矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯(300 ml)洗滌。分離出有機相，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中10-20%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之6-溴-5-硝基-茚滿-1-酮(2.1g，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

步驟F：6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-茚滿-1-酮



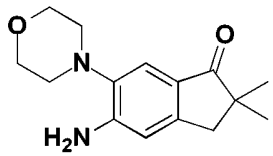
在0℃下向6-溴-5-硝基-茚滿-1-酮(1.2 g，4.5mmol)及碘甲烷(1.4ml，22.9mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(40ml)中之混合物成批添加60%氫化鈉礦物油(544mg，13.6 mmol)。將混合物在0℃下攪拌10分鐘，藉由飽和氯化銨溶液(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中2-5%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-茚滿-1-酮(450mg，35%)。LCMS (ESI): *m/z* = 284.1 $[M+H]^+$。

步驟G：2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-茚滿-1-酮



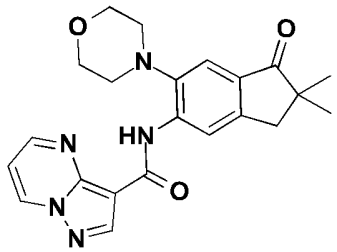
向6-溴-2,2-二甲基-5-硝基-茚滿-1-酮(450mg，1.6 mmol)於二甲亞碸(18ml)中之攪拌溶液中添加嗎啉(276 mg，3.2 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(614mg，4.8 mmol)。將混合物在110℃下攪拌16小時，用水(50 ml)稀釋，且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中10%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-茚滿-1-酮及6-溴-2,2-二甲基-5-嗎啉基-茚滿-1-酮(340 mg，74%)於中之混合物，其直接用於下一步。LCMS (ESI): *m/z* = 290.9 $[M+H]^+$。

步驟H：5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-1-酮



向2,2-二甲基-6-嗎啉基-5-硝基-茚滿-1-酮及6-溴-2,2-二甲基-5-嗎啉基-茚滿-1-酮(340mg)於乙醇(25ml)及水(5ml)中之攪拌混合物添加鐵(327mg，5.9 mmol)及氯化銨(313mg，5.9 mmol)。將混合物在80℃下在氮氣下攪拌2小時。過濾反應混合物且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中20-60%乙酸乙酯)來純化，得到呈淡黃色固體狀之5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-1-酮(190mg，62%)。LCMS (ESI): *m/z* = 261.0 $[M+H]^+$。

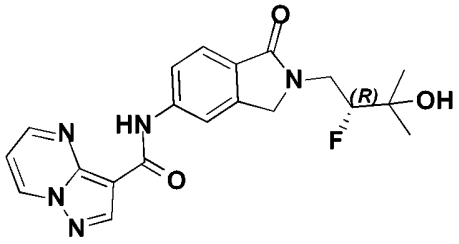
步驟I：*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-1-側氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



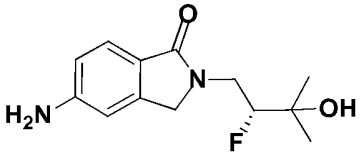
在28℃下將5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-1-酮(50mg，0.2 mmol)及吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(52mg，0.3 mmol)於吡啶(5ml)中之混合物攪拌20小時且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(含0-1%甲醇之二氯甲烷溶離)、接著製備型TLC (100%乙酸乙酯)來純化。粗產物用甲醇進一步濕磨，得到呈白色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-1-側氧基-茚滿-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(54 mg，68%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.94 (s, 1H), 9.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.91-2.86

(m, 4H), 1.14 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 406.1 $[M+H]^+$。

實例500. *N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

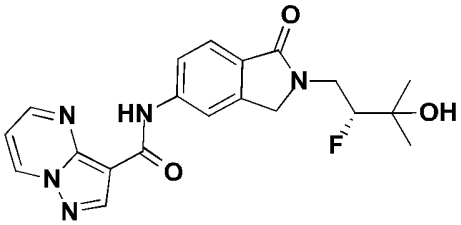


步驟A：5-胺基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮



向6-氯-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(100 mg，0.32mmol)於甲醇(30ml)中之溶液中添加10%鈀/碳(7 mg，0.06mmol)。將反應混合物在氫氣氛圍(15psi)下在25℃下攪拌6小時。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由急驟層析法(石油醚中0-50%乙酸乙酯)來純化，得到呈白色固體狀之5-胺基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮(50mg，63%)。LCMS (ESI): *m/z* = 253.1 $[M+H]^+$。

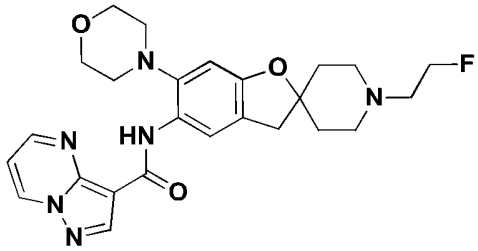
步驟B：*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



向吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(47mg, 0.26mmol)於吡啶(2ml)中之溶液中添加5-胺基-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]異吲哚啉-1-酮

(55mg，0.22mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌16小時且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中3%甲醇)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(29mg，32%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.13 (s,1H),8.88 - 8.85 (m,1H),8.79 (s,1H),8.77 -8.75 (m,1H),8.33(s,1H),7.84 (d, *J*=8.0 Hz,1H),7.53-7.50 (m,1H),7.11(dd, *J*=6.8, 4.0 Hz,1H),4.69-4.45(m,3H),4.25-4.15(m,1H),3.68-3.64(m,1H), 2.42 (s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 398.2 $[M+H]^+$。

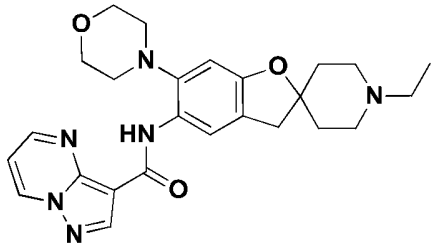
實例501. *N*-(1'-(2-氟乙基)-6-嗎啉基-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



向*N*-(6-嗎啉基螺[3*H*-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(80 mg，0.18 mmol)、1-溴-2-氟乙烷(70 mg，0.55 mmol)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(71 mg，0.55 mmol)。將反應在60℃下攪拌16小時。將反應物用水(10 ml)稀釋且用二氯甲烷(20 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(20 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用乙腈(3 ml)濕磨，得到呈黃色固體狀之*N*-[1'-(2-氟乙基)-6-嗎啉基-螺[3*H*-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(48 mg，54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H),

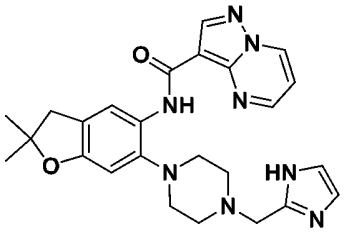
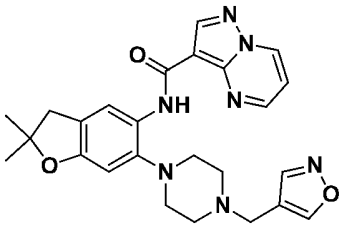
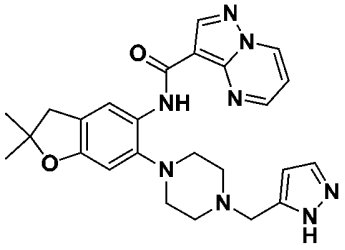
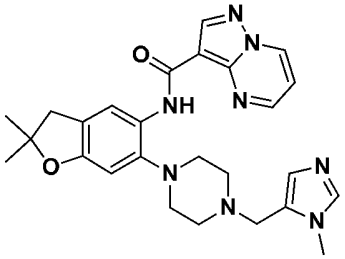
8.78 (dd, J = 4.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 6.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.71 - 4.68 (m, 1H), 4.60 - 4.57 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.94 -2.90 (m, 4H), 2.86 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 5H), 2.05 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z = 481.3 $[M+H]^+$。

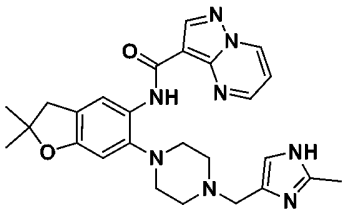
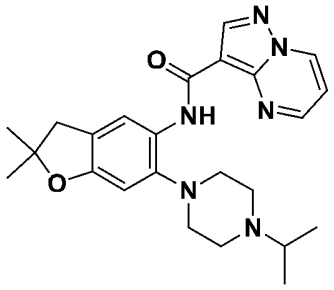
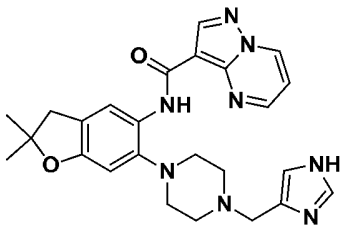
實例502. *N*-(1'-乙基-6-嗎啉基-3*H*-螺[苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



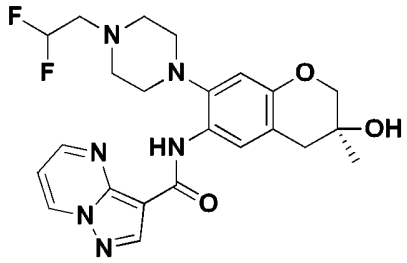
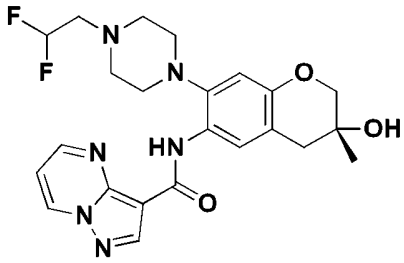
向*N*-(6-嗎啉基螺[3*H*-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(200 mg，0.46 mmol)、乙醛(61 mg，1.38 mmol)及乙酸(0.6 ml)於甲醇(20 ml)中之溶液中添加氰基硼氫化鈉(34.7 mg，0.55 mmol)。將溶液在20℃下攪拌3小時。濃縮反應物。殘餘物溶於乙酸乙酯(20 ml)中且用水(20 ml×2)及鹽水(20 ml)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由製備型TLC (二氯甲烷中5%甲醇)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(1'-乙基-6-嗎啉基-螺[3*H*-苯并呋喃-2,4'-哌啶]-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(32 mg，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.96-8.91 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.81 - 2.79 (m, 4H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.40 - 2.37 (m, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 4H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 463.3 $[M+H]^+$。

表21. 以類似於實例502之方式，製得以下實例：

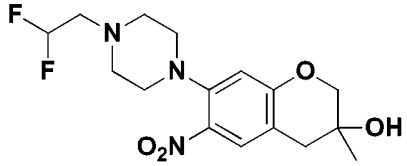
實例	名稱	結構	NMR，MS
503	N-(6-(4-((1H-咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 0H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.79 (m, 4H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 473.2 $[M+1]^+$。
504	N-(6-(4-(異噁唑-4-基甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.55 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.82 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.62 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 474.2 $[M+1]^+$。
505	N-(6-(4-((1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.42 (d, J = 33.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.19 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.66 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 4H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 73.2 $[M+1]^+$。
506	N-(2,2-二甲基-6-(4-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.1, 0.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.1 Hz, 1H),

	胺		6.67 (s, 1H), 3.64 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 3.58 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 1.1, 0.6 Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 4H), 2.69 - 2.57 (m, 3H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 487.2 $[M+1]^+$。
507	N-(2,2-二甲基-6-(4-((2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.17 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.79 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 487.2 $[M+1]^+$。
508	N-(6-(4-異丙基哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 5H), 1.41 (s, 6H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。MS (ESI): m/z = 435.2 $[M+1]^+$。
509	N-(6-(4-((1H-咪唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.17 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 4H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 1.40 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 473.2 $[M+1]^+$。

實例510及511. (*R*)-*N*-(7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

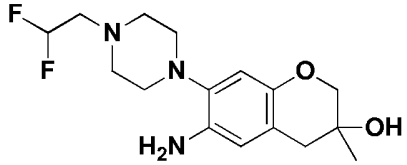



步驟A：7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-6-硝基色烷-3-醇



向(6-氟-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基)甲醇(440 mg，1.94 mmol)於二甲亞碸(8 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(669 mg，4.84 mmol)及1-(2,2-二氟乙基)哌嗪(349 mg，2.32 mmol)。將混合物在140℃下攪拌72小時，用水(30 ml)稀釋且用乙酸乙酯(50 ml×3)萃取。分離出有機相且濃縮至乾。粗產物藉由急驟管柱層析法(石油醚中0-50%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色固體狀之7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-6-硝基色烷-3-醇(600 mg，86.7%)。LCMS (ESI): m/z = 358.1 $[M+H]^+$。

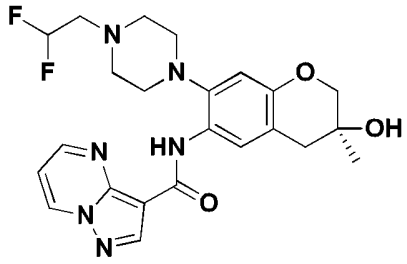
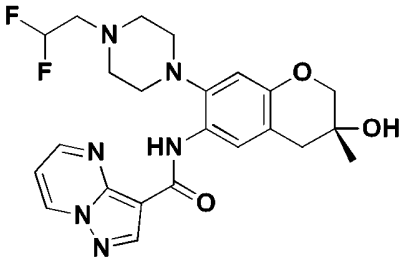
步驟B：6-胺基-7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基色烷-3-醇



在25℃下在H_2 (15 psi)下向7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基-6-硝基色烷-3-醇(600 mg，1.68 mmol)於甲醇(20 ml)中之溶液中添加10%鈀/碳(268 mg，0.25 mmol)。將混合物攪拌12小時。溶液過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之6-胺基-7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基色烷-3-醇(320 mg，58%)。LCMS (ESI): m/z = 328.1 $[M+H]^+$。

步驟C：(*S*)-*N*-(7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色

烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

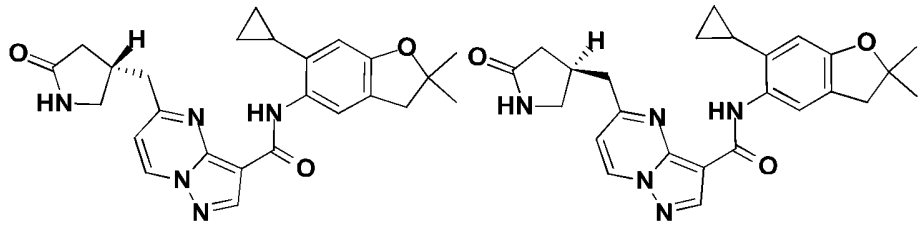
向6-胺基-7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-甲基色烷-3-醇(270 mg，0.82 mmol)於吡啶(2 ml)中之溶液中添加吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(173 mg，0.95 mmol)。將混合物在28℃下攪拌16小時。濃縮溶液且藉由矽膠層析法(溶劑梯度：石油醚中0-50%乙酸乙酯)來純化且藉由對掌性製備型SFC進一步解析，得到呈黃色固體狀之(*S*)-*N*-(7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(98 mg，22.1%；RT = 4.715分鐘)及(*R*)-*N*-(7-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-3-羥基-3-甲基色烷-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(100 mg，24%；RT = 5.362分鐘)，絕對立體化學任意分配。

實例510，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ10.35 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.96 (tt, *J* = 56.0, 4.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 12H), 2.18 (br s, 1H), 1.37 (s, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 473.1 $[M+H]^+$。

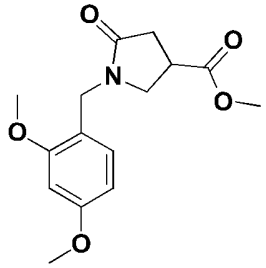
實例511，峰1：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$)δ10.35 (s, 1H), 8.85 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.98 (tt, *J* =

52.0, 4.4 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 12H), 2.13 (s, 1H), 1.38 (s, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 473.1 $[M+H]^+$。

實例512及513. (*S*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

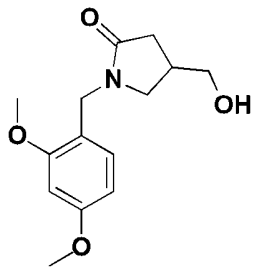


步驟A：1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯



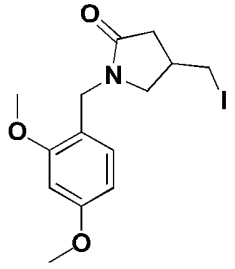
將2,4-二甲氧基苯甲胺(7.0 g，41.86 mmol)及衣康酸二甲酯(7.94 g，50.24 mmol)於甲醇(100 ml)中之溶液在28℃下攪拌14小時。將反應混合物濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱(石油醚中10-20%乙酸乙酯)來純化，得到呈無色油狀之1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯(8 g，65%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.45 - 6.42 (m, 2H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 2H)。

步驟B：1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮



向1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-側氧基吡咯啶-3-甲酸甲酯(5.0 g，17.05 mmol)於四氫呋喃(60 ml)及甲醇(30 ml)中之溶液中添加硼氫化鋰(928 mg，42.62 mmol)。將反應在25℃下攪拌2.5小時。將反應用水(50 ml)淬滅且用乙酸乙酯(150 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(60 ml×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(4.1 g，91%)。LCMS (ESI): m/z = 266.2 $[M+H]^+$。

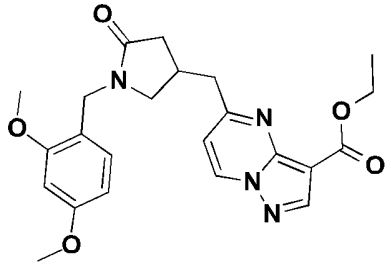
步驟C：1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(碘甲基)吡咯啶-2-酮



在26℃下向1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(4.1 g，15.45 mmol)、三苯基膦(6.1 g，23.18 mmol)及咪唑(3.16 g，46.36 mmol)於二氯甲烷(50 ml)中之溶液中添加碘(5.9 g，23.18 mmol)。將混合物在26℃下在氮氣下攪拌16小時。將反應用飽和亞硫酸鈉溶液(20 ml)淬滅且用二氯甲烷(50 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中0-5%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色油狀之1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-(碘甲基)吡咯啶-2-酮(1.6 g，27.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d,

J = 9.2 Hz, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3 H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 1H)。

步驟D：5-((1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯

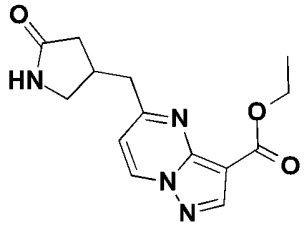


在20℃下在氮氣下向鋅(362 mg，5.54 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(10 ml)中之溶液中添加氯三甲基矽烷(0.11 ml，0.85 mmol)及1,2-二溴乙烷(0.06 ml，0.85 mmol)。將所得混合物在20℃下攪拌15分鐘。逐份添加1-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-(碘甲基)吡咯啶-2-酮(1.6 g，4.26 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(12 ml)中之溶液。將反應混合物攪拌30分鐘，得到鋅試劑溶液。

在另一反應容器中，向5-溴吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(520 mg，1.94 mmol)於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(10 ml)中之溶液中添加碘化亞銅(74 mg，0.39 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(142 mg，0.19 mmol)。將混合物用氮氣氛圍淨化三次且逐滴添加剛剛製備之碘化(1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-側氧基吡咯啶-3-基)鋅(II)溶液。將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌16小時。將反應用水(20 ml)淬滅且用二氯甲烷(20 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中0-2%甲醇)來純化，得到呈棕色固體狀之5-((1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲

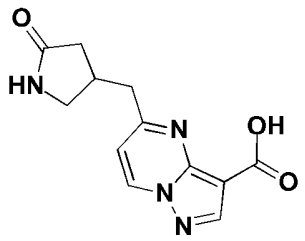
基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(800 mg，94%)。LCMS (ESI): *m/z* = 439.0 $[M+H]^+$。

步驟E：5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯



向5-((1-(2,4-二甲氧基苯甲基)-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(400 mg，0.91 mmol)添加三氟乙酸(8.0 ml，107.70 mmol)。將混合物在50℃下攪拌16小時。將反應用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅以調整pH至7且用二氯甲烷(30 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中0-10%甲醇)來純化，得到呈白色固體狀之5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(330 mg，99%)。LCMS (ESI): *m/z* = 289.0 $[M+H]^+$。

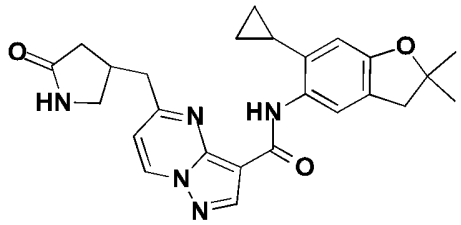
步驟F：5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸



將水合氫氧化鋰(67 mg，1.60 mmol)及5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(230 mg，0.80 mmol)於四氫呋喃(6 ml)、水(6 ml)及甲醇(3 ml)中之混合物在30℃下攪拌1小時。溶液真

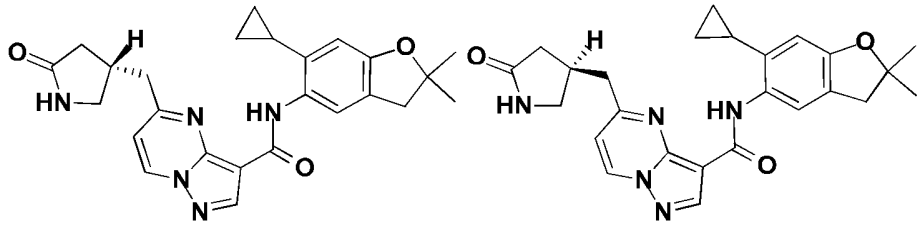
空濃縮，得到呈黃色固體狀之5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(200 mg，96%)，其未經進一步純化直接用於下一步。LCMS (ESI): *m*/*z* = 261.0 $[M+H]^+$。

步驟G：*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-5-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



向5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(200 mg，0.77 mmol)、6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-胺(234 mg，1.15 mmol)及六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鏻(481 mg，0.92 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 ml)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.27 ml，1.54 mmol)。將混合物在25℃下攪拌12小時。將反應混合物濃縮且殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中0-9%甲醇)來純化，得到呈無色油狀之*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-5-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(130 mg，38%)。

步驟H：(*S*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及(*R*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



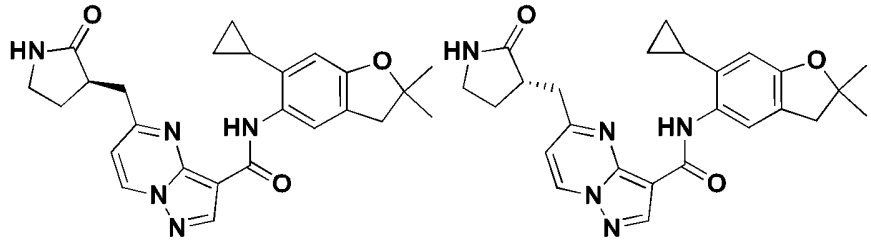
N-(6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-5-[(5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(130 mg，0.29 mmol)藉由對掌性 SFC (Chiralpak OJ 250 mm×30 mm×5 μm；超臨界 CO_2/MeOH+NH_3•H_2O= 30/30；50 ml/分鐘)分離，得到呈白色固體狀之(*S*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(19 mg，14%，RT = 5.15分鐘)及(*R*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(15 mg，11%，RT = 5.58分鐘)，絕對立體化學任意分配。

實例512，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 8.78 - 8.70 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 5H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.76 - 0.69 (m, 2H)。LCMS (ESI): m/z = 446.2 $[M+H]^+$。

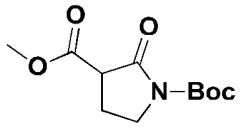
實例513，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 8.80 - 8.70 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 5H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.74 - 0.70 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 446.3 $[M+H]^+$。

實例514及515. (*R*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-

***N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺**

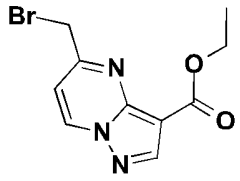


步驟A：2-側氧基吡咯啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯



在-78℃下在氮氣下向1-(第三丁氧基羰基)-2-吡咯啶酮(2.3g，12.4mmol)於四氫呋喃(100ml)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1.0 M THF溶液，16.1ml，16.14mmol)。將反應在-78℃下攪拌30分鐘。向以上溶液逐滴添加氯甲酸甲酯(1.72ml，22.22mmol)。將混合物在-78℃下攪拌1小時，用飽和氯化銨溶液(40ml)淬滅，且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(100 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中0-30%乙酸乙酯溶離)來純化，得到2-側氧基吡咯啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(1.9 g，63%)。^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 3.89-3.78(m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.26-2.21 (m,1H), 1.53 (s, 9H)。

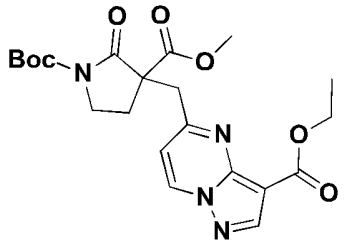
步驟B：5-(溴甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯



向5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.0 g，4.87 mmol)於四氯

化碳(20 ml)中之溶液中添加過氧化苯甲醯(118 mg，0.49 mmol)及1-溴-2,5-吡咯啶二酮(954 mg，5.36 mmol)。將混合物在80℃下在氮氣保護下攪拌16小時且濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析法(石油醚中0-10%乙酸乙酯溶離)來純化，得到呈黃色固體狀之5-(溴甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(580 mg，42%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

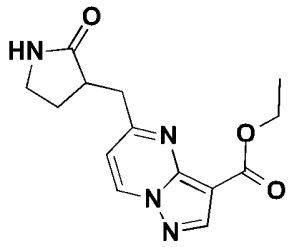
步驟C：3-((3-(乙氧基羰基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯



向2-側氧基吡咯啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(1.0 g，4.12 mmol)及5-(溴甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(780 mg，2.75 mmol)於乙腈(50 ml)中之溶液添加碳酸鉀(759 mg，5.49 mmol)。將混合物在100℃下攪拌2小時，用水(150 ml)稀釋且用二氯甲烷(50 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(50 ml×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中0-50%乙酸乙酯溶離)來純化，得到呈黃色固體狀之3-((3-(乙氧基羰基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(750 mg，61%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 1H),

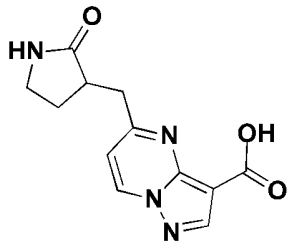
2.42 - 2.36 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟D：5-((2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯



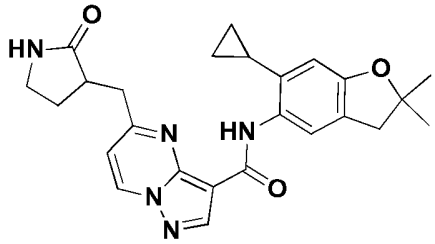
向3-((3-(乙氧基羰基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)甲基)-2-側氧基吡咯啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(500.0 mg，1.12 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 ml)中之溶液中添加碘化鋰(1.5 g，11.2 mmol)。將混合物在150℃下攪拌3小時，用水(30 ml)稀釋且用二氯甲烷(30 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中5%甲醇溶離)來純化，得到呈白色固體狀之5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(300 mg，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.58 (br s, 1H), 4.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步驟E：5-((2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸



向5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸乙酯(300 mg，1.04 mmol)於乙醇(2 ml)、水(2 ml)及四氫呋喃(2 ml)中之溶液中添加氫氧化鋰單水合物(131 mg，3.12 mmol)。將混合物在30℃下攪拌1小時且真空濃縮，得到呈白色固體狀之5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(230 mg，85%)。

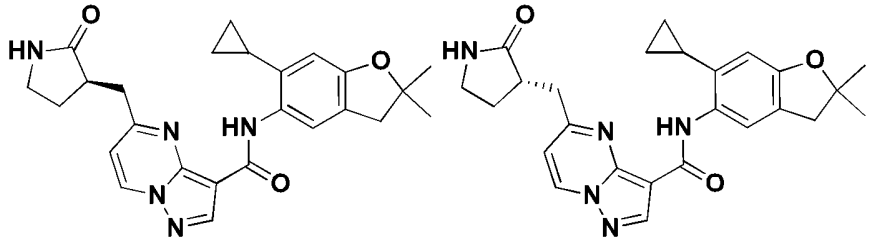
步驟F：*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



向5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲酸(200.0 mg，0.77 mmol)、6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-胺(187.46 mg，0.92 mmol)及PyAOP (480.81 mg，0.92 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 ml)中之溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(198.64 mg，1.54 mmol)。將混合物在20℃下攪拌12小時，用水(30 ml)稀釋且用二氯甲烷(30 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(30 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中0-10%甲醇溶離)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(220 mg，64%)。LCMS (ESI): m/z = 446.3 $[M+H]^+$。

步驟G：(*R*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及(*S*)-*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-5-((2-側氧基吡咯啶-3-基)

甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



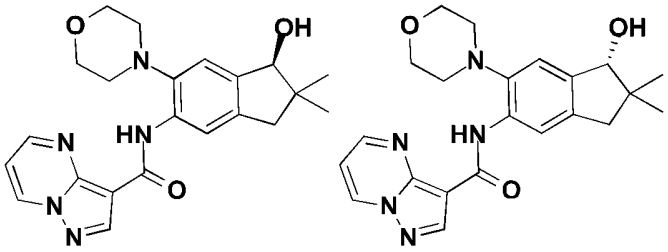
N-(6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-5-[(2-側氧基吡咯啶-3-基)甲基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(220 mg，0.49 mmol)藉由對掌性SFC (AD, 250 mm×30 mm，10 μm，超臨界CO_2/含氫氧化銨之乙醇=40/40，60 ml/分鐘)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基)-5-[[(3*S*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]甲基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(38.34 mg，17%；RT = 4.633分鐘)及*N*-(6-環丙基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-5-[[(3*R*)-2-側氧基吡咯啶-3-基]甲基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(36.75 mg，17%；RT = 5.202分鐘)，絕對立體化學任意分配。

實例514，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 3.06 - 3.05 (m, 3H), 3.04 -3.02 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.98 - 0.95 (m, 2H), 0.73 - 0.70 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 446.3 $[M+H]^+$。

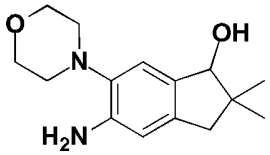
實例515，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 3.06 - 3.05 (m, 3H), 3.04 - 3.02 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m,

2H), 1.48 (s, 6H), 0.98 - 0.94 (m, 2H), 0.73 - 0.70 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 446.3 $[M+H]^+$。

實例516及517. *N*-[(1*S*)-1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(1*R*)-1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

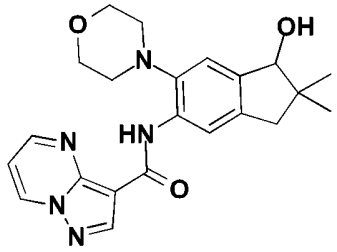


步驟A：5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-1-醇



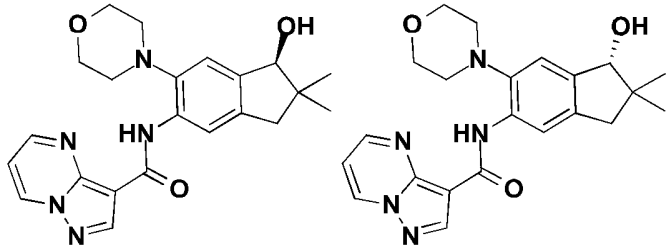
在0℃下向5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-1-酮(150 mg，0.6 mmol) (實例499，步驟H)於四氫呋喃(9 ml)及甲醇(3 ml)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(65 mg，1.7 mmol)。將混合物在0℃下在氮氣下攪拌10分鐘，接著在28℃下攪拌8.5小時。反應混合物用水(15 ml)淬滅且用二氯甲烷(50 ml×3)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡棕色固體狀之粗5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-1-醇(150 mg，99%)，其未經進一步純化直接用於下一步。LCMS (ESI): *m/z* = 263.1 $[M+H]^+$。

步驟B：*N*-(1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



將5-胺基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-1-醇(150.0 mg，0.6 mmol)及吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(135.0 mg，0.7 mmol)於吡啶(15 ml)中之混合物在28℃下攪拌18小時且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中0-2%甲醇)來純化，得到呈淡黃色固體狀之*N*-(1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(220.0 mg，94%)。LCMS (ESI): *m/z* = 408.1 $[M+H]^+$。

步驟C：*N*-[(1*S*)-1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(1*R*)-1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



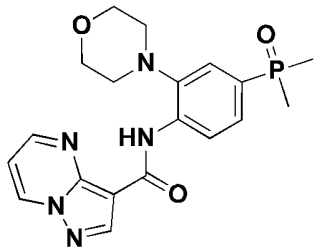
N-(1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(220 mg，0.5 mmol)藉由對掌性SFC (AD (250 mm×30 mm，10 μm)；超臨界CO_2 35%/含0.1%氫氧化銨之乙醇)來解析，得到呈淡黃色固體狀之*N*-[(1*S*)-1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(59.4 mg，27%；RT = 4.667分鐘)及*N*-[(1*R*)-1-羥基-2,2-二甲基-6-嗎啉基-茚滿-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(56.6 mg，26%；RT = 4.955分鐘)，絕對立體化學任意分配。

實例516，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (dd, *J* = 7.2,

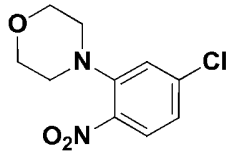
1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 4H), 2.95 - 2.90 (m, 4H), 2.77 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 408.2 $[M+H]^+$。

實例517，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 4H), 2.95 - 2.90 (m, 4H), 2.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 408.2 $[M+H]^+$。

實例518. *N*-(4-二甲基磷醯基-2-嗎啉基-苯基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



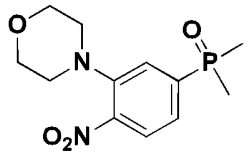
步驟A：4-(5-氯-2-硝基-苯基)嗎啉



向4-氯-2-氟硝基苯(3.0 g，17.09 mmol)於甲苯(40ml)中之溶液中添加碳酸鉀(2.36g, 17.09mmol)及嗎啉(1.50 ml，17.09 mmol)。將反應混合物在30℃下攪拌16小時。將反應用水(200 ml)淬滅且用乙酸乙酯(200 ml×2)萃取。將合併之有機相用水(400 ml×3)及鹽水(400 ml)洗滌。分離出有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在矽膠上(用溶離石油醚中0-9%乙酸乙酯)來純化，得到

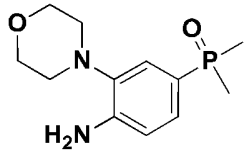
呈紅色固體狀之4-(5-氯-2-硝基-苯基)嗎啉(3.9 g，94%)。LCMS (ESI): *m/z*= 242.9 $[M+H]^+$。

步驟B：4-(5-二甲基磷醯基-2-硝基-苯基)嗎啉



向4-(5-氯-2-硝基-苯基)嗎啉(500 mg，2.06 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5ml)中之溶液中添加甲基膦醯基甲烷(193mg，2.47 mmol)、磷酸鉀(481 mg，2.27 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(60 mg，0.10 mmol)及乙酸鈀(II) (23 mg，0.10 mmol)。將反應混合物在120℃下在氮氣下攪拌16小時。過濾反應混合物且將濾液用水(50 ml)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(50 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(用石油醚中0-100%乙酸乙酯，接著二氯甲烷中0-10%甲醇溶離)來純化，得到呈黃色固體狀之4-(5-二甲基磷醯基-2-硝基-苯基)嗎啉(150 mg，26%)。LCMS (ESI): *m/z*= 285.0 $[M+H]^+$。

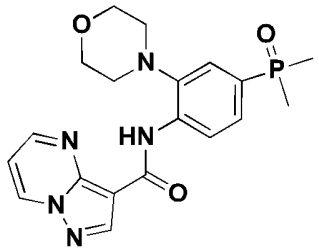
步驟C：4-二甲基磷醯基-2-嗎啉基-苯胺



向4-(5-二甲基磷醯基-2-硝基-苯基)嗎啉(250 mg，0.88 mmol)於乙醇(10 ml)及水(2 ml)中之溶液中添加鐵(246 mg，4.4 mmol)及氯化銨(0.15 mL，4.4 mmol)。將反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌16小時。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中10%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之4-二甲基磷醯基-2-嗎啉基-苯

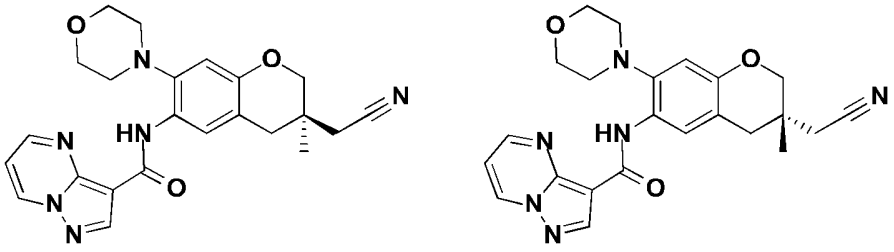
胺(160 mg，72%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 4H), 3.00 -2.85 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

步驟D：*N*-(4-二甲基磷醯基-2-嗎啉基-苯基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

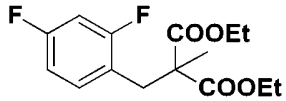


將吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(120 mg，0.66 mmol)及4-二甲基磷醯基-2-嗎啉基-苯胺(120 mg，0.47 mmol)於吡啶(2ml)中之混合物在28℃下攪拌16小時。反應物濃縮且殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中10%甲醇)來純化，得到粗產物，其用甲醇(5 ml)濕磨，得到呈白色固體狀之*N*-(4-二甲基磷醯基-2-嗎啉基-苯基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(97 mg，51%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) 10.81 (s, 1H), 8.95 - 8.60 (m, 4H), 7.85 - 7.70 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 4H), 3.05 -3.95 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 400.1 $[M+H]^+$。

實例519及520. *N*-[(3*R*)-3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(3*S*)-3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

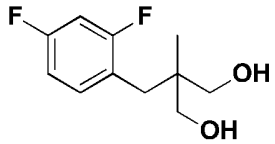


步驟A：2-(2,4-二氟苯甲基)-2-甲基丙二酸二乙酯



在0℃下向60%氫化鈉(1.4 g，34.5 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(100 ml)中之懸浮液逐滴中添加丙二酸二乙酯甲酯(5.0 g，28.7 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘，接著逐滴添加含2,4-二氟苯甲基溴(6.5 g，31.6 mmol)之*N*,*N*-二甲基甲醯胺(6 ml)。將混合物自0℃攪拌至28℃，歷時2.5小時。將反應用飽和氯化銨溶液(10 ml)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中3-7%乙酸乙酯溶離)來純化，得到呈無色油狀之2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-甲基-丙酸二乙酯(8.4 g，97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz 6H)。

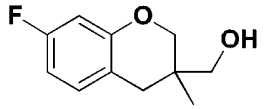
步驟B：2-(2,4-二氟苯甲基)-2-甲基丙-1,3-二醇



在-10℃下向2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-甲基-丙酸二乙酯(6.4 g，21.2 mmol)於四氫呋喃(70 ml)中之攪拌溶液中成批添加氫化鋰鋁(2.0 g，53.0 mmol)。將混合物自-10℃攪拌至25℃，歷時3.5小時。將反應用水(30 ml)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中20-60%乙酸乙酯溶離)來純化，得到呈無色油狀之2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-甲基-丙-1,3-二醇(4.5 g，97%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.31 -

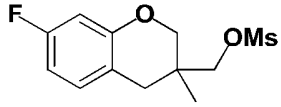
7.25 (m, 1H), 6.87- 6.80 (m, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 0.77 (s, 3H)。

步驟C：(7-氟-3-甲基色烷-3-基)甲醇



在0℃下向2-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-甲基-丙-1,3-二醇(4.7 g，21.6 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 ml)及甲苯(80 ml)中之攪拌溶液中添加含60%氫化鈉之礦物油(1.9 g，47.6 mmol)。將反應在100℃下在氮氣下加熱2小時。將反應用飽和氯化銨溶液(25 ml)淬滅且用二氯甲烷(100 ml×3)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中0-15%乙酸乙酯溶離)來純化，得到呈淡黃色固體狀之(7-氟-3-甲基-色烷-3-基)甲醇(3.9 g，92%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 2H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.05 (s, 3H)。

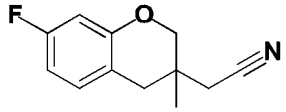
步驟D：甲烷磺酸(7-氟-3-甲基色烷-3-基)甲酯



在0℃下向(7-氟-3-甲基-色烷-3-基)甲醇(3.4 g，17.3 mmol)於二氯甲烷(60 ml)中之攪拌溶液中添加三乙胺(4.4 g，43.3 mmol)及甲烷磺醯氯(3.2 g，28.3 mmol)。將混合物在28℃下攪拌2小時。將反應用水(50 ml)淬滅且用二氯甲烷(100 ml×3)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈橙色油狀之粗甲烷磺酸(7-氟-3-甲基-色烷-3-基)甲酯(4.9 g，99%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 - 6.96 (m,

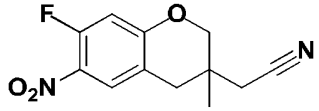
1H), 6.65 - 6.55 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.61 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H)。

步驟E：2-(7-氟-3-甲基色烷-3-基)乙腈



向甲烷磺酸(7-氟-3-甲基-色烷-3-基)甲酯(4.9 g，17.9 mmol)於二甲亞碸(80 ml)中之攪拌溶液中添加氰化鉀(3.5 g，53.4 mmol)。將混合物在110℃下在氮氣下攪拌17小時。將反應用水(100 ml)淬滅且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中0-10%乙酸乙酯溶離)來純化，得到呈無色油狀之2-(7-氟-3-甲基-色烷-3-基)乙腈(3.3 g，90%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.66 - 6.56 (m, 2H), 3.99 - 3.96 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.24 (s, 3H)。

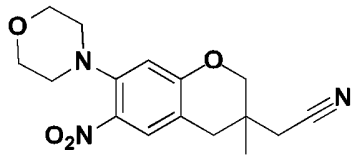
步驟F：2-(7-氟-3-甲基-6-硝基色烷-3-基)乙腈



在0℃下向2-(7-氟-3-甲基-色烷-3-基)乙腈(1.5 g，7.31mmol)於乙酸(5 ml)及乙酸酐(10 ml)中之攪拌溶液中添加硝酸銅(II) (4.1 g，21.9 mmol)。將混合物在0℃下攪拌15分鐘且在28℃下攪拌0.5小時。添加水(100 ml)且用乙酸乙酯(100 ml×3)萃取。將合併之有機相用飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml×3)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中15-30%乙酸乙酯溶離)來純化，得到呈淡

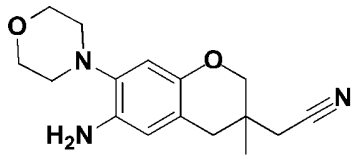
黃色固體狀之2-(7-氟-3-甲基-6-硝基-色烷-3-基)乙腈(1.8 g，98%)。

步驟G：2-(3-甲基-7-嗎啉基-6-硝基色烷-3-基)乙腈



向2-(7-氟-3-甲基-6-硝基-色烷-3-基)乙腈(1.5 g，6.1 mmol)於二甲亞碸(30 ml)中之攪拌溶液中添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(2.4 g，18.4 mmol)及嗎啉(1.1 g，12.3 mmol)。將混合物在90℃下在氮氣下攪拌16小時。添加水(100 ml)，且混合物用乙酸乙酯(200 ml×3)萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中10-20%乙酸乙酯)來純化，得到呈黃色油狀之2-(3-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-色烷-3-基)乙腈(640 mg，33%)。^{1}H NMR (400 MHz, CDl_3)δ 7.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.45-2.33 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。

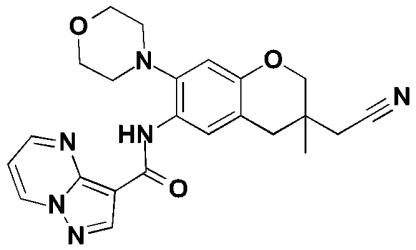
步驟H：2-(6-胺基-3-甲基-7-嗎啉基色烷-3-基)乙腈



向2-(3-甲基-7-嗎啉基-6-硝基-色烷-3-基)乙腈(300 mg，1.0 mmol)於乙醇(20 ml)及水(4 ml)中之攪拌溶液中添加鐵(264 mg，4.7 mmol)及氯化銨(253 mg，4.7 mmol)。將混合物在80℃下在氮氣下攪拌2小時。過濾混合物且濃縮濾液。殘餘物藉由管柱層析法(石油醚中20-70%乙酸乙酯溶離)來純化，得到呈紅紫色固體狀之2-(6-胺基-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-3-基)乙腈(270mg，99%)。LCMS (ESI): *m/z* = 288.0

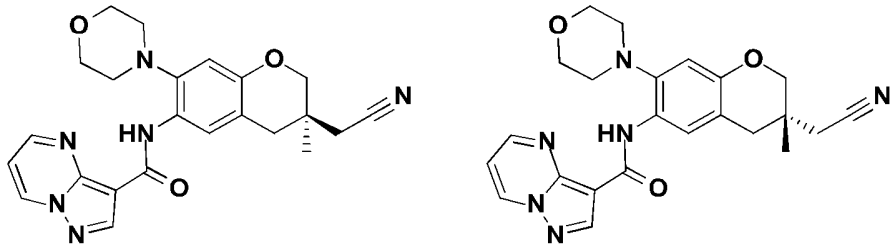
$[M+H]^+$。

步驟I：2-(3-甲基-7-嗎啉基-6-硝基色烷-3-基)乙腈



向2-(6-胺基-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-3-基)乙腈(220.0 mg，0.8 mmol)於吡啶(25 ml)中之攪拌溶液中添加吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(167 mg，0.9 mmol)。將混合物在25℃下攪拌2小時且濃縮。殘餘物藉由管柱層析法(二氯甲烷中0-1%甲醇溶離)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(340.0 mg，99%)。LCMS (ESI): *m/z* = 433.2 $[M+H]^+$。

步驟J：*N*-[(3*R*)-3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(3*S*)-3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

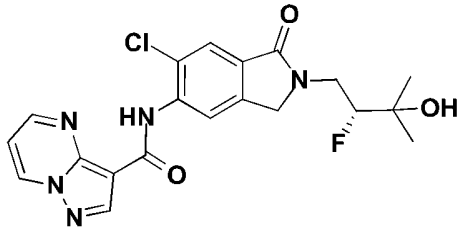


N-[3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(340 mg，0.8 mmol)藉由對掌性製備型SFC來解析，得到呈淡黃色固體狀之N-[(3R)-3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(124.8 mg，36%；RT = 3.341分鐘)及*N*-[(3*S*)-3-(氰基甲基)-3-甲基-7-嗎啉基-色烷-6-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(113.1 mg，33%；RT = 4.977分鐘)，絕對立體化學任意分配。

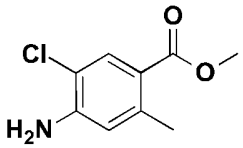
實例519，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 5H), 3.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 4H), 2.77 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.21 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 433.2 $[M+H]^+$。

實例520，峰2：SFC上第二峰之^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 5H), 3.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 4H), 2.77 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 1.21 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 433.2 $[M+H]^+$。

實例521. *N*-[6-氯-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



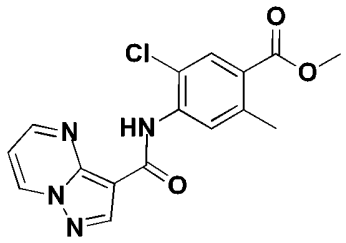
步驟A：4-胺基-5-氯-2-甲基-苯甲酸甲酯



向5-氯-2-甲基-4-硝基-苯甲酸甲酯(600mg, 2.61mmol)於乙醇(10ml)及水(2ml)中之溶液中添加鐵(729.7 mg，13.07mmol)及氯化銨(699 mg，13.07mmol)。將混合物在80℃下攪拌2小時。過濾反應混合物且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中0-10%乙酸乙酯)來純化，得到呈白色固體狀之4-胺基-5-氯-2-甲基-苯甲酸甲酯(450 mg，

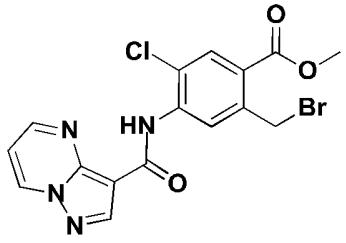
86%)。LCMS (ESI): *m/z* = 199.8 $[M+H]^+$。

步驟B：5-氯-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基胺基)苯甲酸甲酯



在25℃下向4-胺基-5-氯-2-甲基-苯甲酸甲酯(400mg, 2.0 mmol)於四氫呋喃(20ml)中之溶液中添加氫化鈉(礦物油中60%，160mg，4.0 mmol)。在25℃下攪拌30分鐘後，吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(546 mg，3.0mmol)添加至溶液。將反應混合物在25℃下攪拌4小時。將反應物用水(10ml)稀釋且用二氯甲烷(20 ml×3)萃取。將合併之有機相用鹽水(20ml×3)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用甲醇濕磨，得到呈黃色固體狀之5-氯-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基胺基)苯甲酸甲酯(77 mg，11%)。LCMS (ESI): *m/z* = 345.0 $[M+H]^+$。

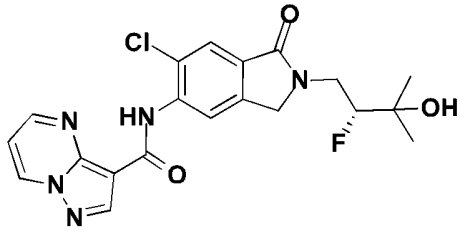
步驟C：2-(溴甲基)-5-氯-4-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基胺基)苯甲酸甲酯



在氮氣下向5-氯-2-甲基-4-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基胺基)苯甲酸甲酯(77mg，0.22mmol)於乙腈(10ml)中之溶液中添加2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (4 mg，0.02mmol)及1-溴-2,5-吡咯啶二酮(44 mg，0.25mmol)。將混合物在80℃下攪拌16小時且濃縮。殘餘物藉由急驟

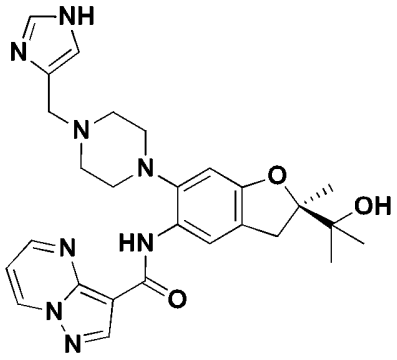
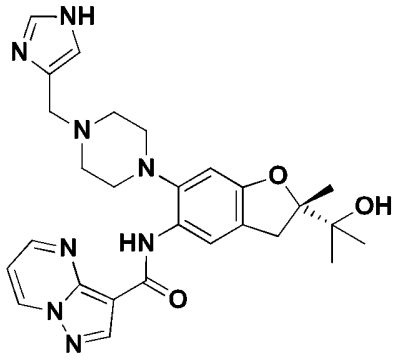
管柱層析法(二氯甲烷中0-10%甲醇)來純化，得到呈白色固體狀之2-(溴甲基)-5-氯-4-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基胺基)苯甲酸甲酯(40mg，42%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 424.8 $[M+H]^+$。

步驟D：*N*-[6-氯-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

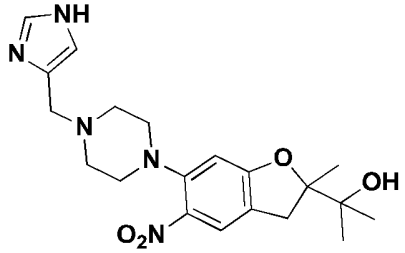


向2-(溴甲基)-5-氯-4-(吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基胺基)苯甲酸甲酯(40mg，0.09mmol)及(3*R*)-4-胺基-3-氟-2-甲基-丁-2-醇(14 mg，0.11mmol)於甲醇(10 ml)中之溶液中添加三乙胺(0.04ml，0.28mmol)。將反應在70℃下攪拌2小時且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中10%甲醇)來純化，得到呈白色固體狀之*N*-[6-氯-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(20mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ10.63 (s, 1H), 8.88 - 8.85 (m, 2H), 8.79 - 8.77 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 4.67 - 4.46 (m, 3H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 432.0 $[M+H]^+$。

實例522及523. *N*-[(2*R*)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-[4-(1*H*-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*S*)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-[4-(1*H*-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

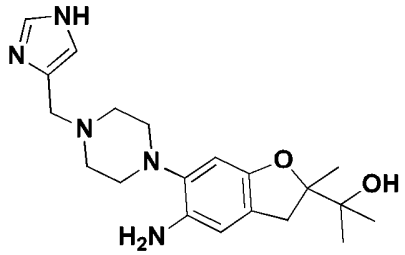



步驟A：2-[6-[4-(1*H*-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3*H*-苯并呋喃-2-基]丙-2-醇



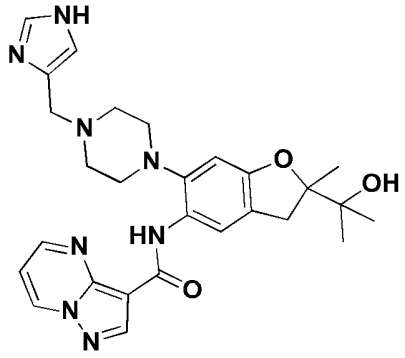
向1*H*-咪唑-4-甲醛(44 mg，0.47 mmol)於甲醇(5 ml)、乙酸(0.25 ml)及二氯甲烷(5 ml)中之溶液中添加2-(2-甲基-5-硝基-6-哌嗪-1-基-3H-苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(100 mg，0.31 mmol)。當添加氰基硼氫化鈉(29 mg，0.47 mmol)時將混合物在25℃下攪拌1小時。將反應在25℃下攪拌16小時。將反應物用水(20 ml)稀釋且用二氯甲烷(50 ml×2)萃取。將有機相用鹽水(50 ml×2)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中10%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之2-[6-[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]丙-2-醇(100 mg，80%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 402.3 $[M+H]^+$。

步驟B：2-[5-胺基-6-[4-(1*H*-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]丙-2-醇



向2-[6-[4-(1*H*-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-5-硝基-3H-苯并呋喃-2-基]丙-2-醇(510 mg，1.27 mmol)於乙醇(10 ml)及水(2 ml)中之溶液中添加鐵(354 mg，6.35 mmol)及氯化銨(339 mg，6.35 mmol)。將反應在80℃下攪拌2小時。過濾反應物且濃縮。殘餘物溶於二氯甲烷(80 ml×2)中，用飽和鹽水溶液(80 ml)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-[5-胺基-6-[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-2-基]丙-2-醇(450 mg，95%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 372.0 $[M+H]^+$。

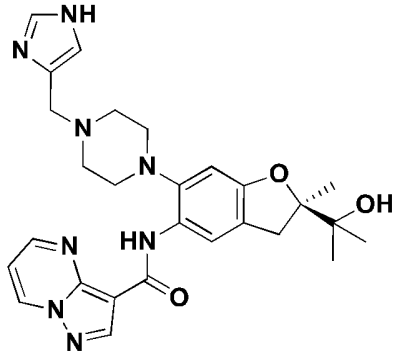
步驟C：*N*-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

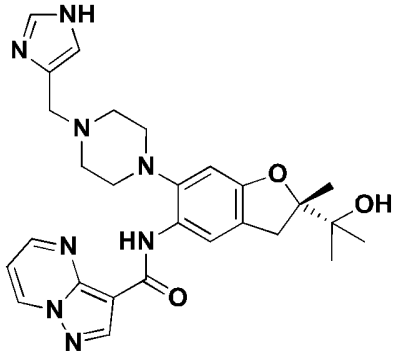


向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基氯(263 mg，1.45 mmol)於吡啶(10 ml)中之溶液中添加2-[5-胺基-6-[4-(1*H*-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-2-基]丙-2-醇(450 mg，1.21 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌16小時。反應物濃縮且藉由急驟管柱層析法(二氯甲烷中10%甲醇)來純化，得到呈黃色固體狀之*N*-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-

[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(480 mg，76%產率)。LCMS (ESI): *m/z* = 517.3 $[M+H]^+$。

步驟D：*N*-[(2*R*)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*S*)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





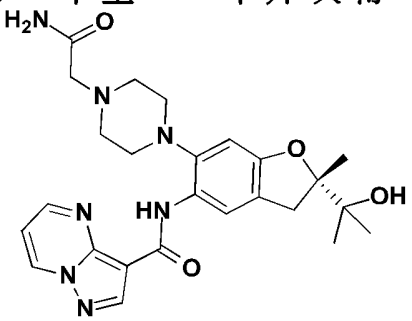
N-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(480 mg，0.93 mmol)藉由對掌性製備型SFC來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2*R*)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(121 mg，25%)及*N*-[(2*S*)-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-[4-(1H-咪唑-4-基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(161 mg，33%)，絕對立體化學任意分配。

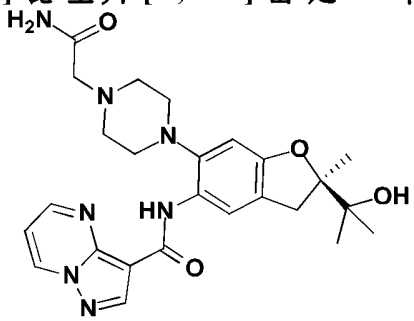
實例522，峰1：^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.37 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.59 (m, 10H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s,

3H), 1.25 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 517.2 $[M+H]^+$。

實例523，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.40 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.98 - 2.58 (m, 10H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 517.1 $[M+H]^+$。

實例524及525. *N*-[(2*S*)-6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及*N*-[(2*R*)-6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺





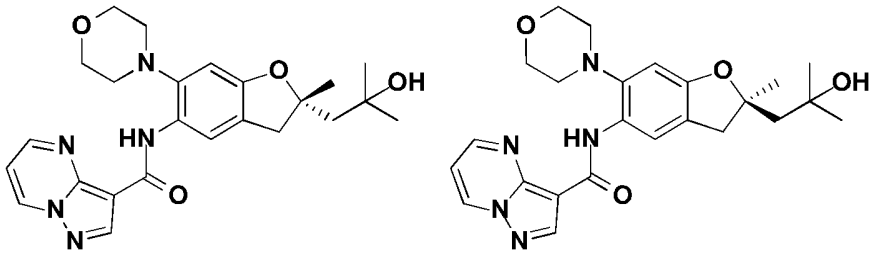
N-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(實例356) (650 mg，1.32 mmol)藉由對掌性SFC (OD (250 mm×30 mm，5 μm)，45%/含0.1% NH_3H_2O之MeOH)來解析，得到呈黃色固體狀之*N*-[(2*S*)-6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(271.7 mg，41.4%；RT = 5.11分鐘)及*N*-[(2*R*)-6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)哌嗪-1-基]-2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(278.4 mg，42.4%；RT = 5.99分鐘)，絕對立體化學任

意分配。

實例524，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.45 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 5H), 1.32 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 494.2 $[M+H]^+$。

實例525，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-$d6$) δ10.38 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 5H), 1.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 494.2 $[M+H]^+$。

實例526及527. (*N*-[(2*R*)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及(*N*-[(2*S*)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



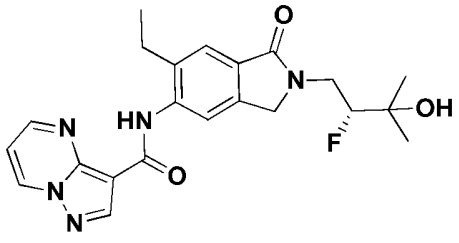
N-[2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(180 mg，0.40 mmol)根據針對實例6所述之程序，自1-(2,4-二氟苯基)-2,4-二甲基-戊-2,4-二醇來製備。其藉由

對掌性SFC (Chiralpak AD 100×4.6 mm×3 μm；40%/含0.05% DEA之乙醇)來解析，得到呈淡黃色固體狀之*N*-[(2*R*)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(60 mg，33.3%；RT = 4.731分鐘)及*N*-[(2*S*)-2-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-甲基-6-嗎啉基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(50 mg，27.8%；RT = 5.207分鐘)，絕對立體化學任意分配。

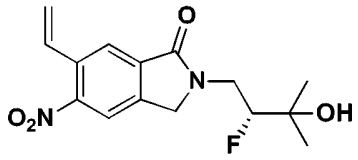
實例526，峰1：^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$)δ 10.46 (s, 1H), 8.85-8.81 (m, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.8, 4.4Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 4H), 3.31 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.90 (m, 4H), 2.05 (s, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 452.1 $[M+H]^+$。

實例527，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.46 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 3.31 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.90 (m, 4H), 2.06 (s, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 452.1 $[M+H]^+$。

實例528. *(R)*-*N*-(6-乙基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

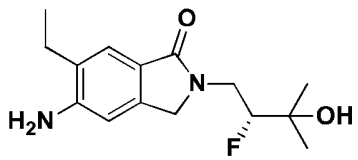


步驟A：*(R)*-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-5-硝基-6-乙烯基異吲哚啉-1-酮



向6-氯-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-5-硝基-異吲哚啉-1-酮(100 mg，0.32 mmol)於1,4-二噁烷(3 ml)及水(0.5 ml)中之溶液中添加4,4,5,5-*四甲基*-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼戊烷(80 mg，0.47 mmol)、乙酸鈀(II) (7 mg，0.03 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(26 mg，0.06 mmol)及磷酸鉀(201 mg，0.95 mmol)。將混合物在微波條件下在90℃下攪拌30分鐘且濃縮。使殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 ml)中，且用水(40 ml)及鹽水(40 ml)洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中50%乙酸乙酯)來純化，得到呈無色油狀之(*R*)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-5-硝基-6-乙烯基異吲哚啉-1-酮(90 mg，93%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 2H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.35 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 309 $[M+H]^+$。

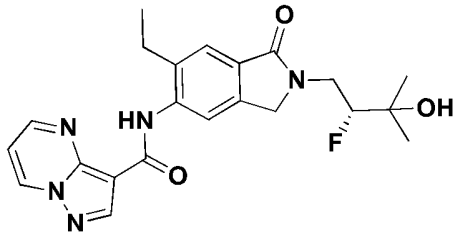
步驟B：*(R)*-5-胺基-6-乙基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)異吲哚啉-1-酮



向(*R*)-5-胺基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6- 乙烯基異吲哚啉-1-

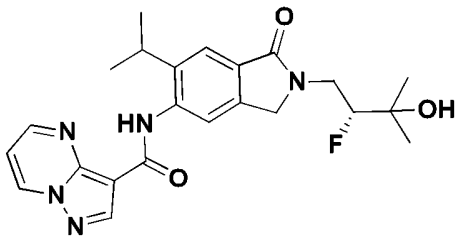
酮(90 mg，0.29 mmol)於甲醇(10 ml)中之攪拌溶液中添加10%鈀/碳(31 mg，0.029 mmol)。將混合物在26℃下在氫氣氛圍(15 psi)下攪拌2小時。過濾混合物且濃縮濾液，得到呈無色油狀之(*R*)-5-胺基-6-乙基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)異吲哚啉-1-酮(75 mg，92%)。LCMS (ESI): *m/z* = 281 $[M+H]^+$。

步驟C：*(R)*-N-(6-乙基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

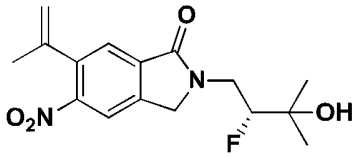


向(*R*)-5-胺基-6-乙基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基) 異吲哚啉-1-酮(75 mg，0.27 mmol)於吡啶(2 ml)中之溶液中添加吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(63 mg，0.35 mmol)。將混合物在26℃下攪拌16小時且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中9%甲醇)來純化，得到呈白色固體狀之*(R)-N*-(6-乙基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(54 mg，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.11 (s, 1H), 8.87 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.67 - 4.44 (m, 3H), 4.28 - 4.12 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 2.95 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 426.1 $[M+H]^+$。

實例529. (*R*)-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-異丙基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺

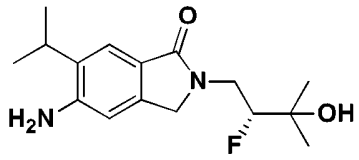


步驟A：*(R)*-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-5-硝基-6-(丙-1-烯-2-基)異吲哚啉-1-酮



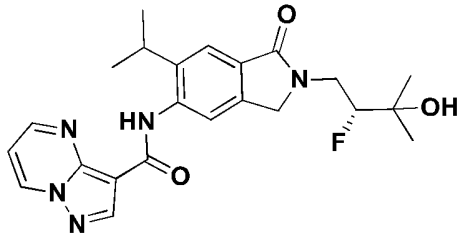
向(*R*)-6-氯-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-5-硝基異吲哚啉-1-酮(100mg，0.32mmol)於1,4-二噁烷(3ml)及水(0.5ml)溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼戊烷(80 mg，0.47mmol)、乙酸鈀(II) (7mg，0.03 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(26 mg，0.06mmol)及磷酸鉀(201mg，0.95mmol)。將混合物在微波條件下在90℃下攪拌30分鐘且濃縮。使殘餘物溶解於乙酸乙酯(50ml)中，用水(40 ml)及鹽水(40ml)洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法(石油醚中50%乙酸乙酯)來純化，得到呈無色油狀之(*R*)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-5-硝基-6-(丙-1-烯-2-基)異吲哚啉-1-酮(80 mg，78%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.73 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 2H), 4.37 - 4.21 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 2.13(s, 3H), 1.35 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 323.0 $[M+H]^+$。

步驟B：*(R)*-5-胺基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-異丙基異吲哚啉-1-酮



向(*R*)-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-5-硝基-6-(丙-1-烯-2-基)異吲哚啉-1-酮(120 mg，0.37mmol)於甲醇(10ml)中之攪拌溶液中添加10%鈀/碳(40 mg，0.029 mmol)。將混合物在26℃下在氫氣氛圍(15psi)下攪拌2小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈無色油狀之(*R*)-5-胺基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-異丙基異吲哚啉-1-酮(96mg，88%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.60 - 4.29 (m, 3H), 4.24 - 3.98 (m, 3H), 3.70 - 3.55 (m, 1H),3.94 - 2.83 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.32-1.29(m, 12H)。

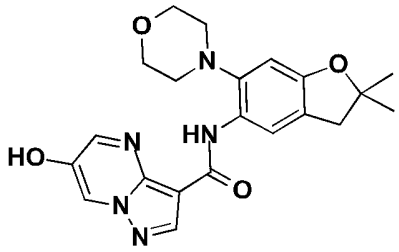
步驟C：*(R)*-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-異丙基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺



向(*R*)-5-胺基-2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-*異丙基*異吲哚啉-1-酮(96mg，0.33mmol)於吡啶(2ml)中之溶液中添加吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-羰基氯(77 mg，0.42mmol)。將混合物在26℃下攪拌16小時且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC (二氯甲烷中9%甲醇)來純化，得到呈白色固體狀之(*R*)-*N*-(2-(2-氟-3-羥基-3-甲基丁基)-6-異丙基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(57 mg，39%)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.14 (s, 1H), 8.88(dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74(dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.10(dd, *J*

= 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.68 - 4.43 (m, 3H), 4.27 - 4.10 (m, 1H), 3.76 - 3.65(m, 1H), 3.51 - 3.42(m, 1H), 2.47 (s, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 440.1 $[M+H]^+$。

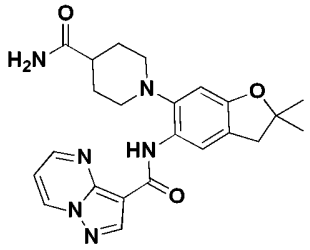
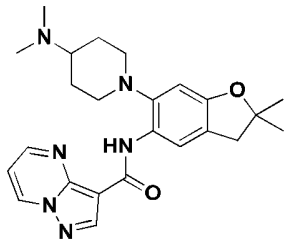
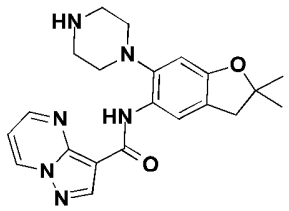
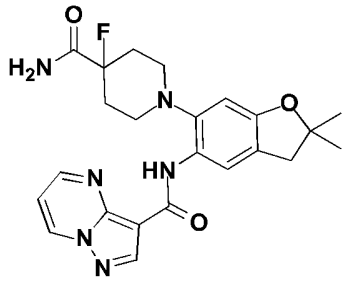
實例530. ***N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-羥基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺**



向6-溴-*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(200 mg，0.42 mmol)於甲醇(10 ml)中之溶液中添加氫氧化鉀(143 mg，2.54 mmol)。將混合物在65℃下攪拌72小時且濃縮。使殘餘物溶解於水(20 ml)中且用二氯甲烷(30 ml×3)洗滌。水相用2N HCl水溶液酸化至pH = 3，且用二氯甲烷中20%甲醇(20 ml×3)萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之*N*-(2,2-二甲基-6-嗎啉基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-6-羥基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺(40 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.76 - 8.72 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 1.41 (s, 6H) 。LCMS (ESI): *m/z* = 410.0 $[M+H]^+$。

表22. 以類似於實例**4**之方式，製得以下實例：

實例	名稱	結構	NMR，MS
531	N-[6-(4-胺甲醯基-1-哌啶基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.71 (s, 1H), 9.19 (dd, J=4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.79 - 8.77 (m, 2H), 8.55 (s, 1H),

	[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		7.08 (dd, J=7.2, 4.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.54 - 5.52 (m, 1H), 5.31 - 5.29 (m, 1H), 3.14 - 3.11 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 1.92 - 1.90 (m, 2H), 1.49(s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 435.1 $[M+H]^+$。
532	*N*-[6-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.43 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 7.04 (dd, J=7.2, 4.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 435.2 $[M+H]^+$。
533	N-(2,2-二甲基-6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.39 (dd, *J* = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 9.02 (dd, *J* = 4.0 Hz, 1.2Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 6.8 Hz, 4.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 6H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 393.0 $[M+H]^+$。
534	N-[6-(4-胺甲醯基-4-氟-1-哌啶基)-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.10-2.75 (m, 6H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 453.3 $[M+H]^+$。
535	*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)-4-甲基-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3*H*-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.37 (s, 1H). 9.35 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.92 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1 H),

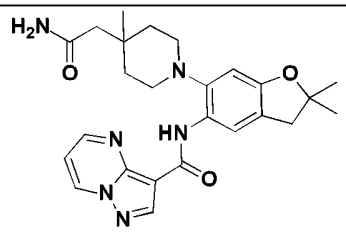
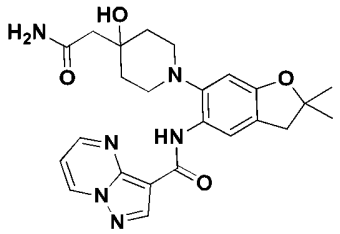
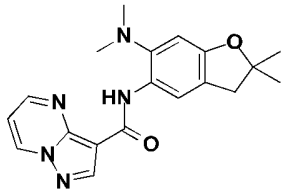
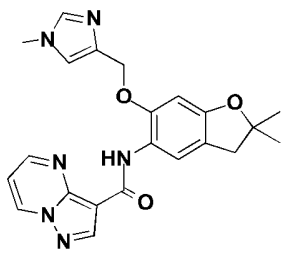
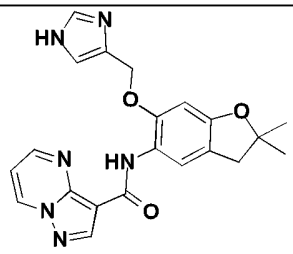
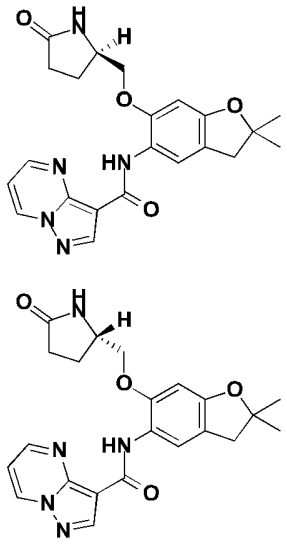
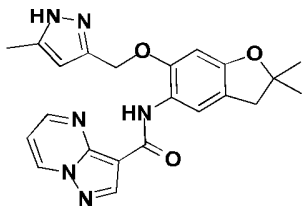
	苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		8.67 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 4H), 2.13 (s, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.12 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 463.2 $[M+H]^+$。
536	*N*-[6-[4-(2-胺基-2-側氧基-乙基)-4-羥基-1-哌啶基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 6.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 4H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 465.1 $[M+H]^+$。
537	*N*-(6-(二甲胺基)-2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.48 (s, 1H), 8.81 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 1.49 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 352.1 $[M+H]^+$。

表23. 以類似於實例64之方式，製得以下實例：

實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
538	*N*-(2,2-二甲基-6-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ10.20 (s, 1H),8.79-8.77(m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.49 - 8.47(m,1H), 8.35(s, 1H), 7.45(s,1H),7.00-6.96(m, 2H), 6.56(s, 1H), 5.12(s, 2H) , 3.68(s,3H), 3.02 (s,2H),1.49 (s,6H)。LCMS (ESI): m/z = 419.0 $[M+H]^+$
539	*N*-[6-(1*H*-咪唑-4-基甲氧基)-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.31(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (s, 1H),

			7.26 - 7.24 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 405.2 $[M+H]^+$
540 **及** **541**	*N*-[2,2-二甲基-6-[[(2R)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基]-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺及 *N*-[2,2-二甲基-6-[[(2S)-5-側氧基吡咯啶-2-基]甲氧基]-3*H*-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例540，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.33 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.96 - 3.94 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 3H), 1.94 - 1.91 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/*z* = 422.2 $[M+H]^+$。 實例541，峰2：^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.37-9.36 (m, 1H), 8.88-8.87 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 1.94 - 1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/*z* = 422.2 $[M+H]^+$。
542	N-[2,2-二甲基-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 9.95 (s, 1H), 8.82 - 8.74 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 441.0 $[M+Na]^+$
543	N-[2,2-二甲基-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-3H-苯并呋喃-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)*δ* 9.13 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.2, 4.0

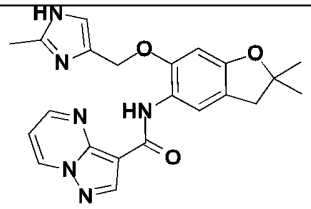
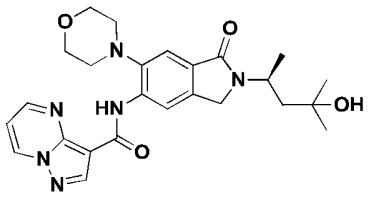
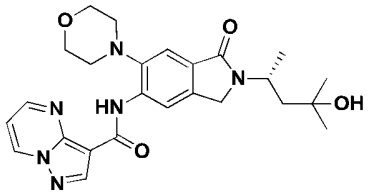
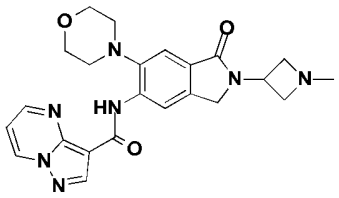
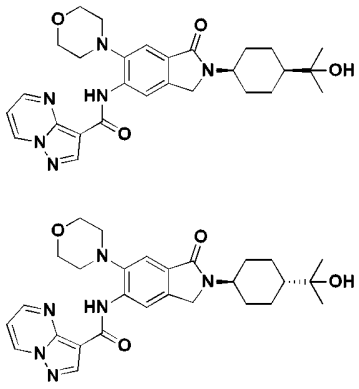
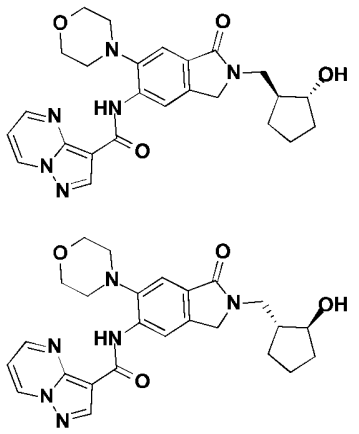
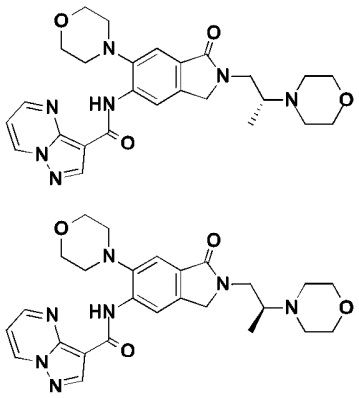
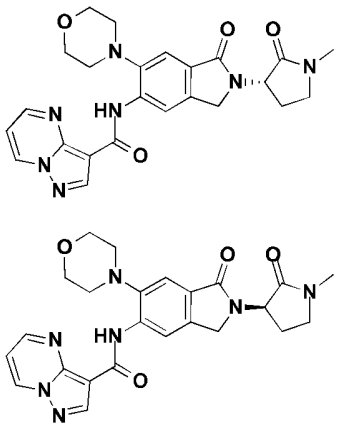
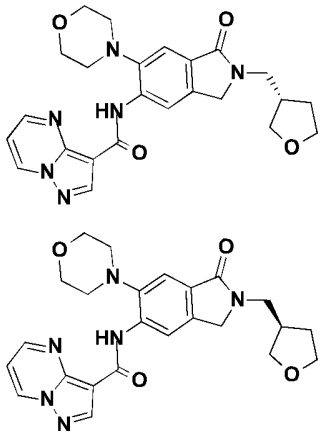
			Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 419.1 $[M+H]^+$

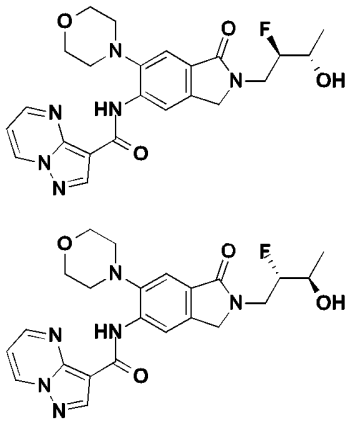
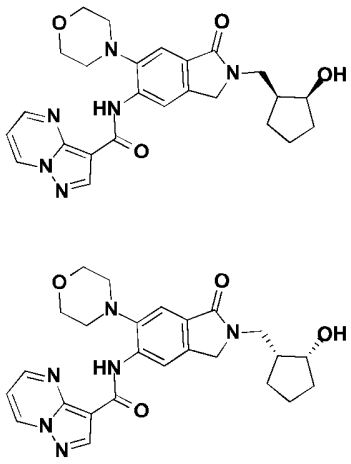
表24. 以類似於實例173之方式，製得以下實例：

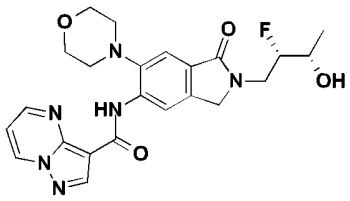
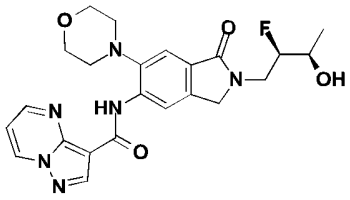
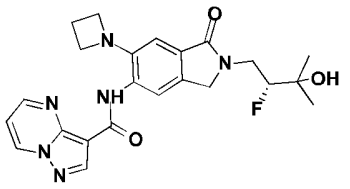
實例	名稱	結構	NMR，MS
544 **及** **545**	*N*-[2-[(1*S*)-3-羥基-1,3-二甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺 *N*-[2-[(1*R*)-3-羥基-1,3-二甲基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)	 	實例544，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.92 - 8.75 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 4H), 3.04 - 2.88 (m, 5H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 479.2 $[M+H]^+$。 實例545，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.94 - 8.74 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.03 - 2.85 (m, 5H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 479.2 $[M+H]^+$
546	*N*-[2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93(s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 4H), 7.70(s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 5.02 - 4.99(m, 1H), 4.57(s, 2H),4.01 - 3.99(m, 4H), 3.85-3.72(m, 2H),3.50 - 3.40 (m, 2H),3.00- 2.97(m, 4H),2.48(s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 448.2 $[M+H]^+$。

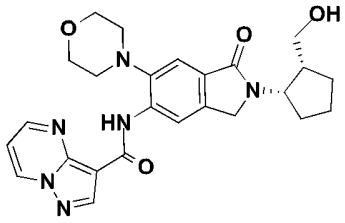
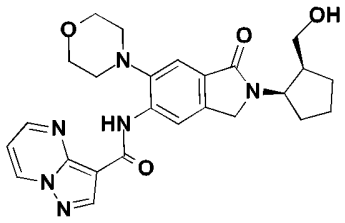
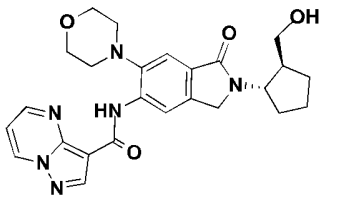
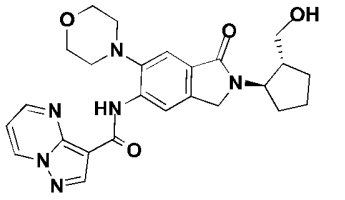
547 **及** **548**	*順式*-*N*-[2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)環己基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 *反式*-*N*-[2-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)環己基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例547，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.92 (s, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.48 - 4.47 (m, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 4H), 3.01 - 2.99 (m, 4H), 2.19 - 2.16 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 1.53 - 1.50 (m, 3H), 1.25 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 519.2 $[M+H]^+$。 實例548，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.99 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 5H), 2.90 - 2.89 (m, 4H), 1.91 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.25 - 1.14 (m, 3H), 1.06 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z = 519.2 $[M+H]^+$
549 **及** **550**	*N*-[2-[[(1S,2R)-2-羥基環戊基]甲基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 *N*-[2-[[(1R,2S)-2-羥基環戊基]甲基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例549，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.92 (s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.97 (m, 1H), 3.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.98 (m, 4H), 2.66 - 2.65 (m, 1H), 2.14 - 1.61 (m, 6H), 1.41 - 1.34 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z = 477.2 $[M+H]^+$。 實例550，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.92 (s, 1H), 8.87 - 8.81 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.97 (m, 1H), 3.64 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.98 (m, 4H), 2.66 -

			2.64 (m, 1H), 2.12 - 1.66 (m, 6H), 1.41 - 1.33 (m, 1H)。LCMS (ESI): *m/z* = 477.2 $[M+H]^+$。
551 **及** **552**	*N*-[6-嗎啉基-2-[(2*S*)-2-嗎啉基丙基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；及 *N*-[6-嗎啉基-2-[(2*R*)-2-嗎啉基丙基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例551，峰1：^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.42 - 9.40 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78-8.73 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.61 - 3.45 (m, 6H), 2.95 - 2.85 (m, 5H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 506.2 $[M+H]^+$。 實例552，峰2：^{1} HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.90 (s, 1H), 9.42 - 9.40 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.78-8.73 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.61 - 3.45 (m, 6H), 2.95 - 2.85 (m, 5H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 506.2 $[M+H]^+$。
553 **及** **554**	*N*-[2-[(3*R*)-1-甲基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺；及 *N*-[2-[(3*S*)-1-甲基-2-側氧基-吡咯啶-3-基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例553，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 4H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.52 - 2.44 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H)。LCMS (ESI): *m/z* = 476.2 $[M+H]^+$。 實例554，峰2：^{1}H NMR

			(400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 4H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H)。LCMS (ESI): *m/z* = 476.2 $[M+H]^+$。
555 **及** **556**	*N*-[6-嗎啉基-1-側氧基-2-[[(3*S*)-四氫呋喃-3-基]甲基]異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 *N*-[6-嗎啉基-1-側氧基-2-[[(3*R*)-四氫呋喃-3-基]甲基]異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例555，峰1：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.51 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 2.91 (s, 4H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 1.97 - 1.93 (m, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 1H)。LCMS (ESI): *m/z* = 463.1 $[M+H]^+$。 實例556，峰2：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.50 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 2.91 (s, 4H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H)。LCMS (ESI): *m/z* = 463.1 $[M+H]^+$。

557 **及** **558**	*N*-[2-[(2*R*,3*S*)-2-氟-3-羥基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；及 *N*-[2-[(2*S*,3*R*)-2-氟-3-羥基-丁基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例557，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.39 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 5.17 - 5.16 (m, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 3H), 3.97 - 3.73 (m, 7H), 2.91 (s, 4H), 1.15 (d, J=6.0 Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 469.2 $[M+H]^+$。 實例558，峰2：^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 5.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 3H), 4.03 - 3.81 (m, 7H), 2.99 (s, 4H), 1.23 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。LCMS (ESI): m/z = 469.2 $[M+H]^+$。
559 **及** **560**	*N*-[2-[[(1S,2S)-2-羥基環戊基]甲基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 *N*-[2-[[(1R,2R)-2-羥基環戊基]甲基]-6-嗎啉基-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)		實例559，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.95 (s, 1H), 8.89 - 8.82 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.56 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 4H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.00 - 2.99 (m, 4H), 2.03 - 1.57 (m, 7H)。LCMS (ESI): *m/z* = 477.2 $[M+H]^+$。 實例560，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.95 (s, 1H), 8.89 - 8.82 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.56 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 4H), 3.99 -

			3.96 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.01 - 2.99 (m, 4H), 2.03 - 1.55 (m, 7H)。LCMS (ESI): *m/z* = 477.2 $[M+H]^+$。
561 **及** **562**	N-(2-((2S,3S)-2-氟-3-羥基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；及 N-(2-((2R,3R)-2-氟-3-羥基丁基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)	 	實例561，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.89 (s, 1H), 9.39 - 9.37 (m, 1H), 8.99 - 8.98 (m, 1H), 8.74 - 8.73 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 5.09 - 5.08 (m, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 7H), 2.95 - 2.85 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 469.2 $[M+H]^+$ 實例562，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.90 (s, 1H), 9.42 - 9.40 (m, 1H), 9.00 - 8.99 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 5.60, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 3.90 - 3.66 (m, 7H), 2.92 (s, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 469.2 $[M+H]^+$。
563	*N*-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1H), 8.96 - 8.73 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 4.64 - 4.35 (m, 3H), 4.29 - 4.09 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 4H), 3.78 - 3.60 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 453.1$[M+H]^+$。

564 **及** **565**	N-(2-((1S,2R)-2-(羥基甲基)環戊基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；及 N-(2-((1R,2S)-2-(羥基甲基)環戊基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)	 	實例564，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.95 (s, 1H), 8.89 - 8.82 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.58 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H) , 4.31 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.20 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 4H), 1.29 - 1.26 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 477.3 $[M+H]^+$。 實例565，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 10.95 (s, 1H), 8.89 - 8.82 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.58 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H) , 4.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.20 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.16 - 1.84 (m, 4H), 1.29 - 1.26 (m, 2H)。LCMS (ESI): *m/z* = 477.3 $[M+H]^+$。
566 **及** **567**	*N*-(2-((1S,2S)-2-(羥基甲基)環戊基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺；及 *N*-(2-((1*R*,2*R*)-2-(羥基甲基)環戊基)-6-嗎啉基-1-側氧基異吲哚啉-5-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (絕對立體化學任意分配)	 	實例566，峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10.89 (s, 1H), 9.40 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 9.02 - 8.96 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 3H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.93 - 1.38 (m, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 477.3 $[M+H]^+$。 實例567，峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) *δ* 10.89 (s, 1H), 9.41 - 9.40 (m, 1H), 9.00 - 8.99 (m, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.55 (s,

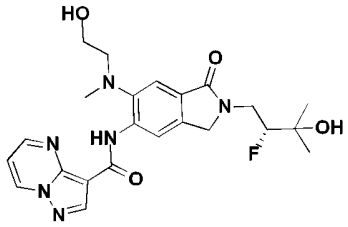
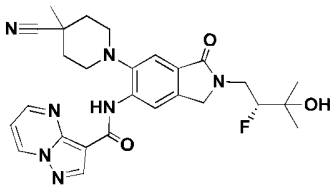
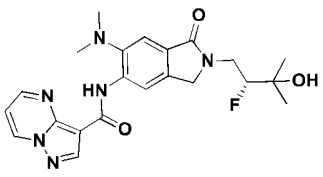
			1H), 7.38 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 3H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.15 - 1.85 (m, 1H), 1.92 - 1.38 (m, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 477.3 $[M+H]^+$。
568	*N*-[2-[(2*R*)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-6-[2-羥基乙基(甲基)胺基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.91 (s, 1H), 8.85 - 8.81 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 4.65 - 4.46 (m, 3H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 5H) , 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.36 - 1.30 (m, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 471.2 $[M+H]^+$

表25. 以類似於實例250之方式，製得以下實例：

實例	**名稱**	**結構**	**NMR，MS**
569	N-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)-2-[(2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.75 (s, 1H), 8.98 - 8.60 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.71 - 4.36 (m, 3H), 4.29 - 4.09 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.40 - 1.28 (m, 6H)。LCMS (ESI): *m/z* = 520.2 $[M+H]^+$。
570	N-[6-(二甲胺基)-2-[(2R)-2-氟-3-羥基-3-甲基-丁基]-1-側氧基-異吲哚啉-5-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ11.03 (s, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 3H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。LCMS (ESI): *m/z* = 441.1$[M+H]^+$。

生物實例

使用由昆蟲細胞產生之重組酶，分析化合物對人類IRAK4及

IRAK1催化活性之抑制。攜帶N端His6標籤之全長IRAK4蛋白質自Life Technologies (Carlsbad, CA, USA)獲得。IRAK1構築體內部產生，且由IRAK1殘基Arg194至Ser712構成，前面為NH2端His6標籤及麩胱甘肽-S-轉移酶之編碼序列。

使用量測反應產物ADP之量的Transcreener螢光偏振平台(BelBrook Labs, Madison, WI, USA)分析激酶活性。使用IRAK1衍生肽(序列H-KKARFSRFAGSSPSQSSMVAR)最佳化IRAK4反應條件，以提供90分鐘培育過程期間線性反應速率，其引起起始ATP至ADP之10%-12%轉變。最終IRAK4分析條件為反應緩衝液(25 mM HEPES (pH7.4)；2 mM二硫蘇糖醇；0.015% Brij-35；及0.5%二甲亞碸)中1.25 nM IRAK4；125 uM ATP；10 uM $MgCl_2$；125 uM肽。類似地最佳化IRAK1活性，產生以下最終分析條件：反應緩衝液中3 mM IRAK1；62.5 uM ATP；5 uM $MgCl_2$及62.5 uM IRAK1肽，60分鐘。

使用在二甲亞碸中連續稀釋之抑制劑進行化合物抑制激酶之分析，其用LabCyte Echo 555液體分配器實現。用化合物點樣之384孔分析盤接收4 ul含2x受質(ATP + 肽)混合物之反應緩衝液，接著在反應緩衝液中稀釋之4 ul 2x酶。藉由添加6 ul含有EDTA (40 nM最終濃度)、0.95 ug ADP結合抗體ADP2、ADP示蹤劑(3 nM最終濃度)及25 uM HEPES之偵測緩衝液，使反應在60 (IRAK1)或90 (IRAK4)分鐘停止。培育1小時後，在Tecan M1000盤式讀數器上，使用635/20激發光濾鏡與670/20發射光濾鏡組合，讀取ADP2-抗體::TRACER複合物之螢光偏振。使用Genedata軟體分析Δmilli- P值，以擬合劑量反應曲線，且針對IRAK4及IRAK1分別使用642 um及83.2 uM之ATP Km值，計算

化合物Ki值。表15、16及17提供代表性本發明化合物之IRAK4 Ki值。

表26. 代表性本發明化合物之IRAK4 Ki值。

實例	IRAK4 Ki (uM)	實例	IRAK4 Ki (uM)
1	0.0047	**84**	0.024
2	0.026	**85**	0.017
3	0.15	**86**	0.049
4	0.0015	**87**	0.019
5	0.054	**88**	0.0076
6	0.014	**89**	0.026
7	0.0039	**90**	0.043
8	0.0023	**91**	0.039
9	0.098	**92**	0.0023
10	0.27	**93**	0.0018
11	0.072	**94**	0.029
12	0.002	**95**	0.025
13	0.0067	**96**	0.014
14	0.019	**97**	0.0072
15	0.012	**98**	0.0028
16	0.0019	**99**	0.0033
17	0.18	**100**	0.021
18	0.021	**101**	0.032
19	0.0033	**102**	0.19
20	0.78	**103**	0.088
21	0.0064	**104**	0.022
22		**105**	0.72
23	0.031	**106**	0.0024
24	0.0029	**107**	0.079
25	0.01	**108**	0.079
26	0.0051	**109**	0.0042

27	0.26	**110**	0.0025
28	0.027	**111**	0.0048
29	0.009	**112**	0.078
30	0.032	**113**	0.32
31	0.0054	**114**	0.017
32	0.015	**115**	0.0095
33	0.005	**116**	0.018
34	0.038	**117**	0.017
35	0.69	**118**	0.014
36	0.15	**119**	0.79
37	0.37	**120**	0.001
38	0.36	**121**	0.016
39	0.011	**122**	0.006
40	0.001	**123**	1.1
41	0.084	**124**	0.49
42	0.2	**125**	0.005
43	0.13	**126**	0.0057
44	0.0017	**127**	0.026
45	0.0019	**128**	0.034
46	0.54	**129**	0.0032
47	0.18	**130**	0.0033
48	0.19	**131**	
49	0.022	**132**	0.0048
50	0.0062	**133**	0.0041
51	0.0096	**134**	
52	0.0038	**135**	
53	0.0027	**136**	0.0035
54	0.016	**137**	0.17
55	0.034	**138**	0.0068
56	0.021	**139**	0.0015
57	0.06	**140**	0.026
58	0.036	**141**	0.016

59	0.0096	**142**	0.02
60	0.0066	**143**	0.74
61	0.035	**144**	0.013
62	0.26	**145**	0.13
63	0.39	**146**	0.027
64	0.0087	**147**	0.023
65	0.0092	**148**	0.0061
66	0.024	**149**	0.025
67	0.0044	**150**	0.089
68	0.0098	**151**	0.072
69	0.027	**152**	0.012
70	0.028	**153**	0.014
71	0.92	**154**	0.0093
72	0.45	**155**	0.022
73	0.36	**156**	0.027
74	0.75	**157**	0.0088
75	0.065	**158**	0.027
76	0.025	**159**	0.0044
77	0.013	**160**	0.0048
78	0.84	**161**	0.0038
79	1.5	**162**	0.0045
80	0.034	**163**	0.0039
81	0.1	**164**	0.0028
82	0.19	**165**	0.0056
83	0.062	**166**	0.018
		167	0.0028

空白=未測得

表27. 代表性本發明化合物之IRAK4 Ki值。

實例	**IRAK4 Ki (uM)**	**實例**	**IRAK4 Ki (uM)**
168	0.0036	**252**	0.005

169	0.0025	**253**	0.020
170	0.003	**254**	0.026
171	0.038	**255**	0.004
172	0.016	**256**	0.002
173	0.029	**257**	0.006
174	0.02	**258**	0.003
175	0.0022	**259**	0.002
176	0.051	**260**	
177	0.002	**261**	0.002
178	0.015	**262**	0.010
179	0.031	**263**	0.008
180	0.0038	**264**	0.002
181	0.002	**265**	0.004
182	0.056	**266**	0.009
183	0.0051	**267**	0.039
184	0.0031	**268**	0.075
185	0.0058	**269**	0.0015
186	0.015	**270**	0.0097
187	0.002	**271**	0.0017
188	0.084	**272**	0.004
189	0.0055	**273**	0.037
190	0.63	**274**	0.0014
191	0.027	**275**	0.034
192	0.044	**276**	0.026
193	0.1	**277**	0.016
194	0.41	**278**	0.004
195	0.02	**279**	0.0018
196	0.013	**280**	0.002
197	0.033	**281**	0.0024
198	0.14	**282**	0.002
199	0.17	**283**	0.002
200	0.022	**284**	0.002

201	0.028	**285**	0.002
202	0.69	**286**	0.002
203	0.015	**287**	0.026
204	0.73	**288**	0.063
205	0.086	**289**	0.008
206	0.0034	**290**	0.18
207	0.017	**291**	0.38
208	0.015	**292**	0.76
209	0.0058	**293**	0.69
210	0.0031	**294**	0.014
211	0.0051	**295**	0.0082
212	0.056	**296**	0.018
213	0.003	**297**	0.023
214	0.012	**298**	0.007
215	0.0054	**299**	0.031
216	0.003	**300**	0.007
217	0.015	**301**	0.017
218	0.017	**302**	0.011
219	0.082	**303**	0.97
220	0.075	**304**	0.72
221	0.003	**305**	0.029
222	0.094	**306**	0.052
223	0.072	**307**	0.032
224	0.33	**308**	0.009
225	0.045	**309**	0.015
226	0.006	**310**	0.023
227	0.49	**311**	0.010
228	0.048	**312**	0.073
229	0.26	**313**	0.49
230	0.018	**314**	0.065
231	0.003	**315**	0.52
232	0.034	**316**	0.0052

233	0.10	**317**	0.0024
234	0.033	**318**	0.0043
235	0.004	**319**	0.0031
236	0.013	**320**	0.0046
237	0.81	**321**	0.011
238	0.036	**322**	0.035
239	0.12	**323**	0.0042
240	0.027	**324**	0.0048
241	0.015	**325**	0.006
242	0.028	**326**	0.0032
243	0.25	**327**	0.0033
244	0.036	**328**	0.0027
245	0.010	**329**	0.006
246	0.006	**330**	0.006
247	0.015	**331**	0.012
248	0.036	**332**	0.006
249	0.047	**333**	0.003
250	0.024	**334**	0.003
251	0.029	**335**	0.002

空白=未測得

表28. 代表性本發明化合物之IRAK4 Ki值。

實例	**IRAK4 Ki (uM)**	**實例**	**IRAK4 Ki (uM)**
336	0.003	**386**	0.016
337	0.0045	**387**	0.015
338	0.0077	**388**	0.012
339	0.005	**389**	0.0013
340	0.008	**390**	0.016
341	0.004	**391**	0.031
342	0.0039	**392**	0.018
343	0.005	**393**	0.024

344	0.008	**394**	0.075
345	0.004	**395**	0.34
346	0.0029	**396**	0.11
347	0.0036	**397**	0.088
348	0.89	**398**	0.007
349	1.1	**399**	0.005
350	0.005	**400**	0.001
351		**401**	0.097
352	0.002	**402**	0.019
353		**403**	0.68
354	0.003	**404**	0.064
355	0.006	**405**	0.52
356	0.004	**406**	0.15
357	0.41	**407**	0.006
358	0.51	**408**	0.046
359	0.26	**409**	0.0067
360	0.0063	**410**	0.0062
361	0.0092	**411**	0.0076
362	0.0067	**412**	0.0059
363	0.0053	**413**	0.032
364	0.0037	**414**	0.012
365	0.0045	**415**	0.003
366	0.0075	**416**	0.003
367	0.0058	**417**	0.0036
368	0.021	**418**	0.0048
369	0.0068	**419**	0.009
370	0.0058	**420**	0.014
371	0.0014	**421**	0.10
372	0.013	**422**	0.11
373	0.0017	**423**	0.0096
374	0.002	**424**	0.003
375	0.047	**425**	0.006

376	0.046	**426**	0.005
377	0.011	**427**	0.038
378	0.0073	**428**	0.075
379	0.0051	**429**	0.012
380	0.0081	**430**	0.13
381	0.003	**431**	0.020
382	0.004	**432**	0.010
383	0.0076	**433**	0.014
384	0.037	**434**	0.022
385	0.019	**435**	0.053

表29. 代表性本發明化合物之IRAK4 Ki值。

實例	**IRAK4 Ki (uM)**	**實例**	**IRAK4 Ki (uM)**
436	0.01	**504**	0.0031
437	0.014	**505**	0.0052
438	0.055	**506**	0.0051
439	0.034	**507**	0.0032
440	0.053	**508**	0.043
441	0.006	**509**	0.0011
442	0.096	**510**	0.044
443	0.038	**511**	
444	0.0028	**512**	0.15
445	0.0033	**513**	0.21
446	0.052	**514**	0.81
447	0.006	**515**	0.42
448	0.024	**516**	0.0061
449	0.08	**517**	0.14
450		**518**	0.13
451	0.0047	**519**	0.039
452	0.15	**520**	0.0011
453	0.044	**521**	0.004
454	0.0088	**522**	0.0034

455	0.0058	**523**	0.0044
456	0.0026	**524**	0.0041
457	0.0044	**525**	0.0042
458	0.037	**526**	
459	0.016	**527**	
460	0.0059	**528**	
461	0.029	**529**	
462	0.0065	**530**	
463	0.025	**531**	0.0032
464	0.067	**532**	0.0072
465	0.038	**533**	0.013
466	0.099	**534**	0.002
467	0.013	**535**	0.0031
468	0.0051	**536**	0.0031
469	0.0088	**537**	0.012
470	0.012	**538**	0.22
471	0.0065	**539**	0.033
472	0.0025	**540**	0.074
473	0.005	**541**	0.19
474	0.02	**542**	0.059
475	0.0095	**543**	0.14
476	0.033	**544**	0.013
477	0.035	**545**	0.0059
478	0.006	**546**	0.011
479	0.0067	**547**	0.038
480		**548**	0.0029
481		**549**	0.0081
482		**550**	0.0021
483		**551**	0.0029
484	0.35	**552**	0.012
485	0.066	**553**	0.058
486	0.037	**554**	0.014

487	0.00061	**555**	0.0038
488	0.61	**556**	0.0045
489	0.24	**557**	0.0073
490	0.98	**558**	0.0084
491	0.0011	**559**	0.0022
492	0.0091	**560**	0.0016
493	0.043	**561**	0.011
494	0.04	**562**	0.0019
495	0.017	**563**	0.033
496	0.00083	**564**	0.028
497	0.0026	**565**	0.094
498	0.029	**566**	0.008
499	0.03	**567**	0.0059
500	0.084	**568**	
501	0.0069	**569**	0.0031
502	0.0058	**570**	0.00063
503	0.004		

空白=未測得

上文描述或以下申請專利範圍中揭示的以特定形式或根據執行所揭示之功能的方式或用於實現所揭示之結果之方法或製程表示的特徵視情況而定，可各別地或以此類特徵之任何組合用於實現不同形式之本發明。

為清晰及瞭解起見，已相當詳細地藉由圖解及實例描述上述發明。熟習此項技術者將顯而易見可在隨附申請專利範圍之範疇內進行改變及修改。因此，應瞭解以上描述意欲例示性而非限制性。因此，本發明之範疇不應根據以上描述來確定，而應根據以下隨附申請專利範圍以及此類申請專利範圍授權之同等物的整個範疇來確定。

本文中提及之專利、公開申請案及科學文獻建立熟習此項技術

者之認識，且以引用的方式整體併入本文中，其併入程度如同每一者特別且個別地併入一般。

201726680
專利案號：105142543
201726680
申請日：105/12/21
IPC分類：C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為IRAK4調節劑之吡唑并[1,5a]嘧啶衍生物

【英文發明名稱】

PYRAZOLO[1,5a]PYRIMIDINE DERIVATIVES AS IRAK4 MODULATORS

【中文】

本文中描述式**0**、式**I**及式**II**之化合物以及作為介白素-1受體相關激酶(IRAK4)抑制劑之使用方法。

【英文】

Compounds of Formula **0,** Formula **I**, and Formula **II** and methods of use as Interleukin-1 Receptor Associated Kinase (IRAK4) inhibitors are described herein.

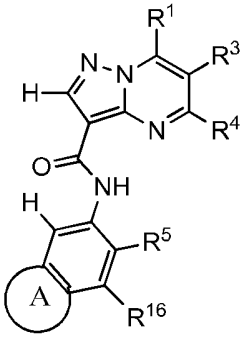
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

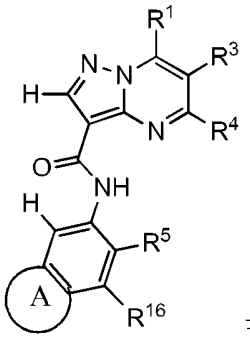
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式**0**化合物，



式**0**

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{1}為氫或鹵素；

R^{3}為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_{1}-C_{3}烷醯基、-(C_{0}-C_{3}烷基)C(O)N$R^{6}R^{7}$、-(C_{2-3}烯基)C(O)N$R^{6}R^{7}$、-S(O)$_{1-2}$N$R^{6}R^{7}$、-N$R^{8}R^{9}$、-O-C_{1-3}烷基、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

其中任何環烷基、雜環基、雜芳環或芳環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

R^{4}為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、-(C_{0}-C_{3}烷基)C(O)R^{13}-(C_{2-3}烯基)C(O)N$R^{10}R^{11}$、-S(O)$_{1-2}$N$R^{10}R^{11}$、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、-C(O)N$R^{8}R^{9}$或-N$R^{8}R^{9}$，

其中任何烷基、烯基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或可視情況經側氧基取

代之3-7員單環飽和或部分飽和雜環基取代；

R^5為氫、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、$-NR^8R^9$、$-C(O)NR^8R^9$、$-O(C_{3-7}$環烷基)、$-O(C_{1-3}$烷基)-3-8員環烷基、$-O(C_{0-3}$烷基)-3-8員飽和或部分飽和雜環基、$-O(C_{1-3}$烷基)-苯基、$-O(C_{1-3}$烷基)-5-6員雜芳環、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或可視情況經以下取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基取代：(i)視情況經鹵素取代之$-C(O)(C_{1-3}$烷基)或(ii)視情況經鹵素取代之C_{1-3}烷基，且

其中任何環烷基、雜環基、苯基或雜芳環視情況經以下取代：鹵素；側氧基；CN；OH；C_{1-6}烷氧基；$-NR^8R^9$；$-C(O)(C_{1-3}$烷基)；$-(C_{0-3}$烷基)$C(O)NR^{10}R^{11}$；$-S(O)_{1-2}NR^8R^9$；$-OP(O)(OC_{1-3}$烷基)$_2$；視情況經OH或鹵素取代之C_{3-10}環烷基；視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基；視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環；或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、$-O-C_{1-3}$烷基、$-S-C_{1-3}$烷基、$-SO_2-C_{1-3}$烷基、$-NR^8R^9$、$-C(O)NR^8R^9$、苯基、C_{3-10}環烷基、視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基或視情況經側氧基、鹵素或C_{1-3}烷基取代之5-6員單環雜芳環取代的C_{1-4}烷基；

A為視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、$-(C_{0-3}$烷基)$-C_{3-6}$環烷基、$-(C_{0-3}$烷基)-3-11員雜環基、$-NR^8R^9$、-

$NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$、$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或$-(C_{0-3}$烷基)-$OP(O)(OC_{1-3}$烷基$)_2$取代之3-11員雜環基，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經以下取代：鹵素；側氧基；CN；OR^{13}；C_{1-3}鹵烷氧基；$-C(O)(C_{1-3}$烷基)；$-S-C_{1-3}$烷基；或視情況經OH、鹵素、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基或3-8員雜環基取代之C_{1-3}烷基，且

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

R^6及**R^7**每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^8、**R^9**、**R^{10}**及**R^{11}**每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-(C_{0-3}$烷基)-苯基、3-11員飽和雜環基、5-6員單環雜芳環、$-C(O)R^{13}$、$-C(O)OR^{13}$、$-C(O)NR^6R^7$或$-S(O)_{1-2}R^{13}$，或**R^{10}**及**R^{11}**一起形成5-8員雜環基，

其中任何烷基、環烷基、苯基、雜環基或雜芳環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、$-OR^{13}$、$-NR^6R^7$或5-6員單環雜芳環取代；

R^{12}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

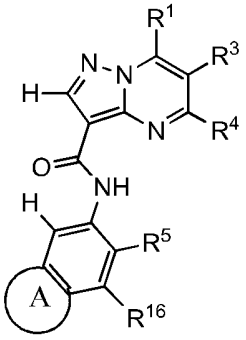
R^{13}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、$-OR^{12}$或$-NR^6R^7$取代；且

$\mathbf{R^{16}}$為氫、鹵素、CN或視情況經$-NH_2$、鹵素或CN取代之C_{1-3}烷基。

【第2項】

如請求項1之化合物，其進一步定義為式**I**化合物：



式**I**

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

$\mathbf{R^1}$為氫或鹵素；

$\mathbf{R^3}$為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_1-C_3烷醯基、$-(C_0$-C_3烷基$)C(O)NR^6R^7$、$-(C_{2-3}$烯基$)C(O)NR^6R^7$、$-S(O)_{1-2}NR^6R^7$、$-NR^8R^9$、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

$\mathbf{R^4}$為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、$-(C_0$-C_3烷基$)C(O)R^{13}$-$(C_{2-3}$

烯基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-S(O)$_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-NR^8R^9；

其中任何烷基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^5為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、-NR^8R^9、-O(C_{3-7}環烷基)、-O(C_{1-3}烷基)-3-8員環烷基、-O(C_{1-3}烷基)-3-8員飽和或部分飽和雜環基、-O(C_{1-3}烷基)-苯基、-O(C_{1-3}烷基)-5-6員雜芳環、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環視情況經以下取代：鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷氧基、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-S(O)$_{1-2}NR^8R^9$、-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$、視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、苯基、3-8員飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基；

A為視情況經以下取代之3-11員雜環基：鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、-(C_{0-3}烷基)-C_{3-6}環烷基、視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之-(C_{0-3}烷基)-3-11員雜環基、-NR^8R^9、-NR^{12}C(O)R^{13}、-NR^{12}S(O)$_{1-2}R^{13}$、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-C(O)OR^{13}、-S(O)$_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$，

其中任何烷基、環烷基或雜環基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧

基或3-8員雜環基取代；

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

R^{6}及**R**^{7}每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^{8}、**R**^{9}、**R**^{10}及**R**^{11}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-(C_{0-3}烷基)-苯基、3-11員飽和雜環基、-C(O)R^{13}、-C(O)OR^{13}、-C(O)$NR^{6}R^{7}$或-S(O)$_{1-2}R^{13}$，或**R**^{10}及**R**^{11}一起形成視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代之5-8員雜環基；

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{13}或-$NR^{6}R^{7}$取代；

R^{12}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

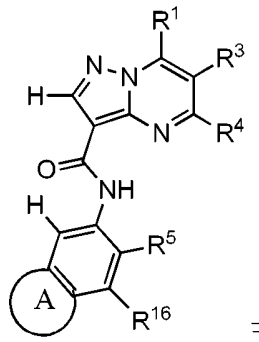
R^{13}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{12}或-$NR^{6}R^{7}$取代；且

R^{16}為H、-Cl、-CN或-CH_3。

【第3項】

如請求項1之化合物，其進一步定義為式**II**化合物：



式**II**

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^{1}為氫或鹵素；

R^{3}為氫、鹵素、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{3-7}環烷基、C_1-C_3烷醯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)NR^6R^7、-(C_{2-3}烯基)C(O)NR^6R^7、-$S(O)_{1-2}NR^6R^7$、-NR^8R^9、3-7員單環飽和或部分飽和雜環基、5-6員單環雜芳環或5-6員單環芳環，

其中任何烷基、烷醯基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代；

R^{4}為氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、-(C_0-C_3烷基)C(O)R^{13}-(C_{2-3}烯基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$或-NR^8R^9；

其中任何烷基或烯基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^{5}為氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、-NR^8R^9、-O(C_{3-7}環烷基)、3-11員飽和或部分飽和雜環基或5-6員單環雜芳環，

其中任何烷基或烷氧基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、

OH、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代，且

任何環烷基或其他環視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$、-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基取代；

A為視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-NR^8R^9、-NR^{12}C(O)R^{13}、-NR^{12}S(O)$_{1-2}R^{13}$、-C(O)$NR^{10}R^{11}$、-C(O)OR^{13}或-S(O)$_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代之3-11員雜環基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

其中當A為5員含氮雜環基時，該氮原子經取代；

R^6及**R^7**每次出現時獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^8、**R^9**、**R^{10}**及**R^{11}**每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、3-11員飽和雜環基、-C(O)R^{13}、-C(O)OR^{13}、-C(O)NR^6R^7或-S(O)$_{1-2}R^{13}$，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、-OR^{13}或-NR^6R^7取代；

R^{12}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

R^{13}每次出現時獨立地為氫、C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基或3-11員飽

和雜環基，

其中任何烷基、環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、$-OR^{12}$或$-NR^6R^7$取代；且

$\mathbf{R^{16}}$為H、-Cl、-CN或$-CH_3$。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為氫、OH、鹵素、CH_3、CH_2OH、CH_2F、$OCHF_2$、CHF_2、CF_3、環丙基、氮雜環丁烷基、CN、$-C(O)CH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-NHCH_3$、$-SO_2-NH_2$或$-SO_2-NHCH_3$。

【第5項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為氫、OH、CH_3或CH_2OH。

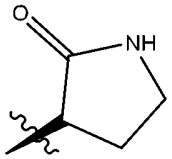
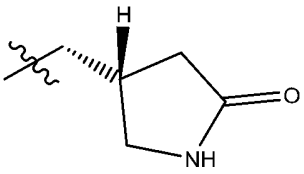
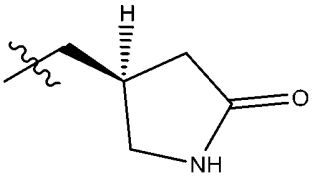
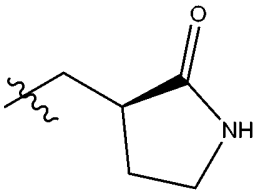
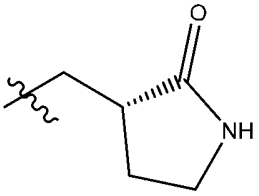
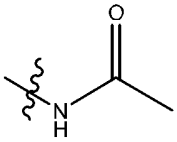
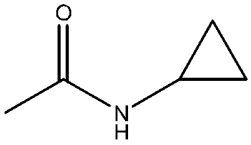
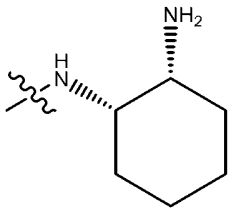
【第6項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為Br、Cl、F、$OCHF_2$、CHF_2或CF_3。

【第7項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^4}$各為氫，且$\mathbf{R^3}$為環丙基、氮雜環丁烷基、CN、$-C(O)CH_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-NHCH_3$、$-SO_2-NH_2$或$-SO_2-NHCH_3$。

【第8項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^3}$各為氫，且$\mathbf{R^4}$為Cl、CHF_2、  、  、  、  、  、  、  、  或其立體異構體。

【第9項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^1}$、$\mathbf{R^3}$及$\mathbf{R^4}$各為氫。

【第10項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^5}$為視情況經以下取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基：鹵素、側氧基、CN、OH、-(C_{0-3}烷基)$C(O)NR^{10}R^{11}$、-$OP(O)(OC_{1-3}$烷基$)_2$或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基。

【第11項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^5}$為視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、-(C_{0-3}烷基)$C(O)NR^{10}R^{11}$、-$OP(O)(OC_{1-3}$烷基$)_2$或視情況經鹵素、側氧基、

CN、OH或-NR^8R^9取代之C_{1-3}烷基取代的N連接之3-11員飽和雜環基。

【第12項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^5}$之該3-11員飽和或部分飽和雜環基之該等環雜原子係選自氮及氧。

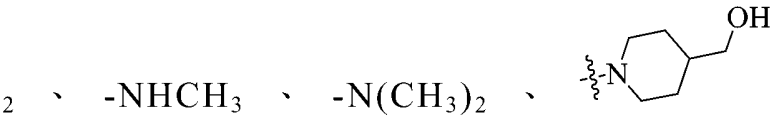
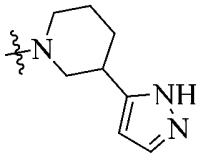
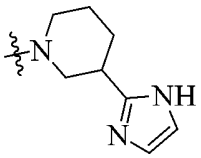
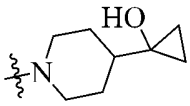
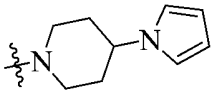
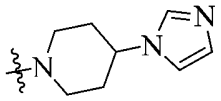
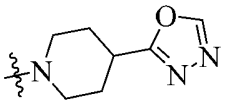
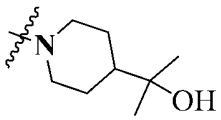
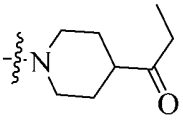
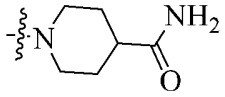
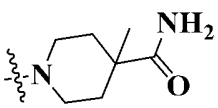
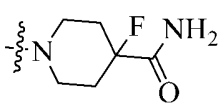
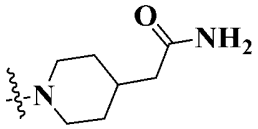
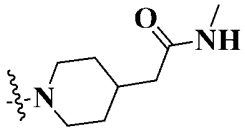
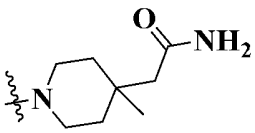
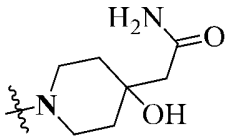
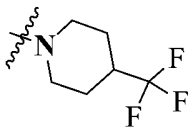
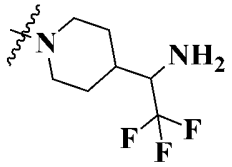
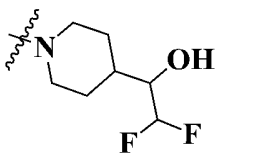
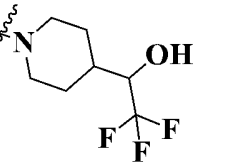
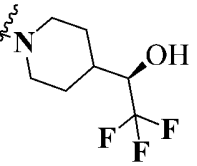
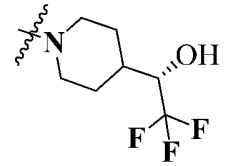
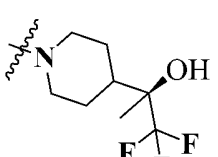
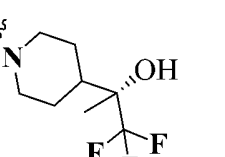
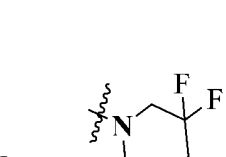
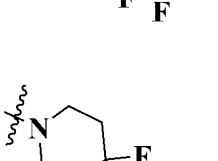
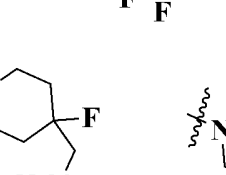
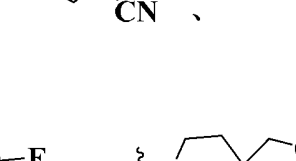
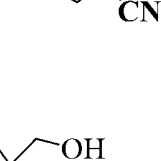
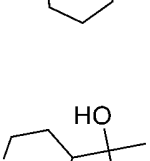
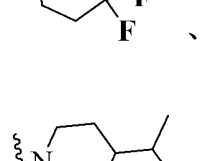
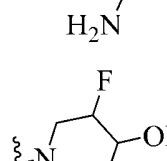
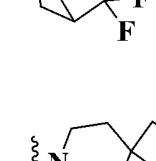
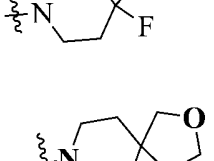
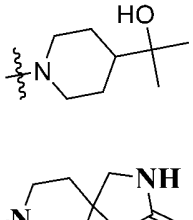
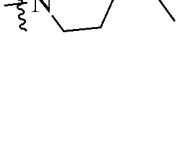
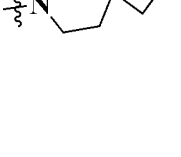
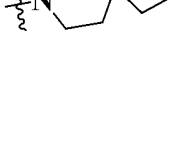
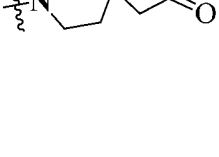
【第13項】

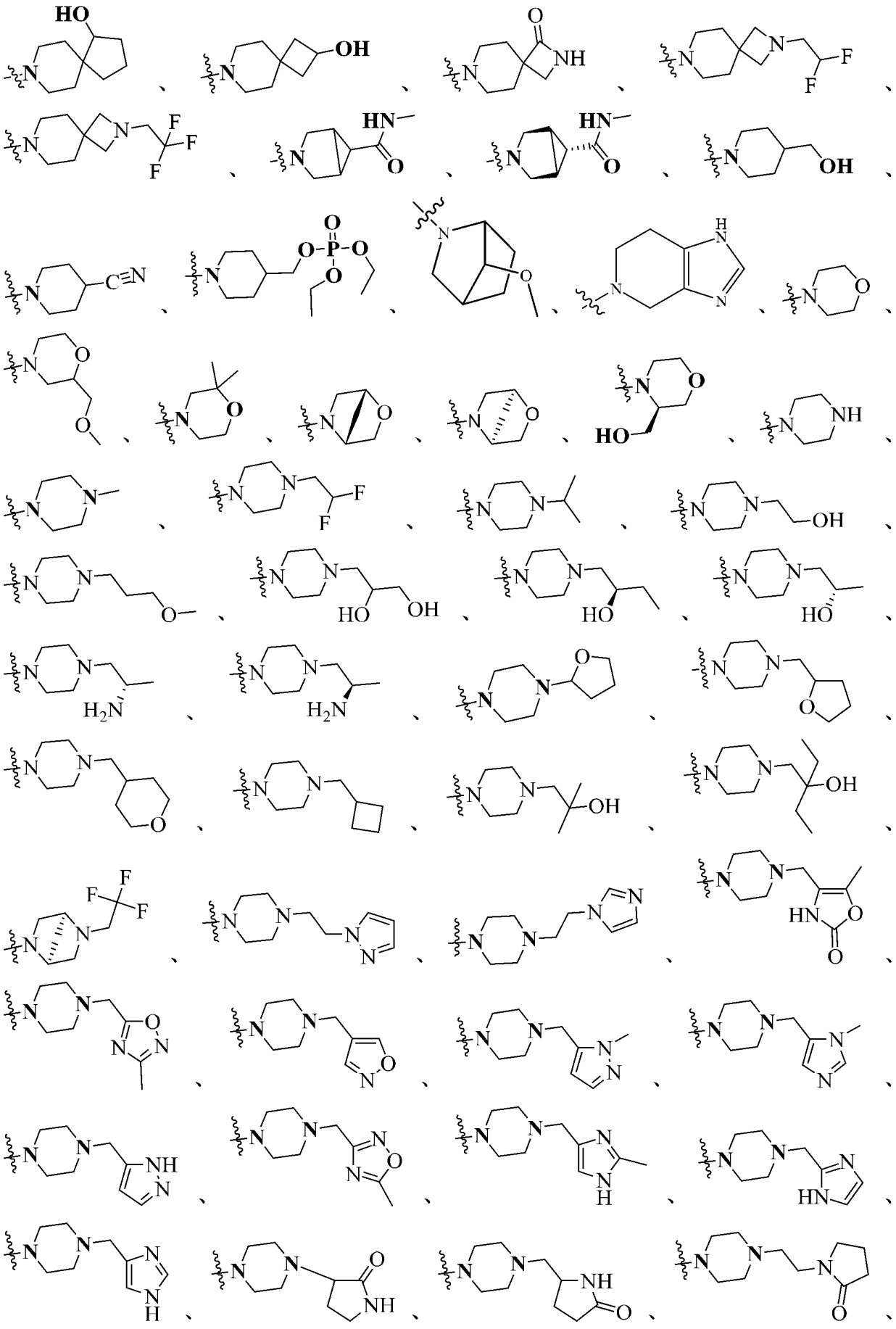
如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^5}$為哌啶基、哌嗪基或嗎啉基，其中任一$\mathbf{R^5}$視情況經以下取代：鹵素；側氧基；CN；OH；C_{1-6}烷氧基；-NR^8R^9；-C(O)(C_{1-3}烷基)；-(C_{0-3}烷基)C(O)$NR^{10}R^{11}$；-$S(O)_{1-2}NR^8R^9$；-OP(O)(OC_{1-3}烷基)$_2$；視情況經OH或鹵素取代之C_{3-10}環烷基；視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基；視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基取代之5-6員單環雜芳環；或視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、-O-C_{1-3}烷基、-S-C_{1-3}烷基、-SO_2-C_{1-3}烷基、-NR^8R^9、-C(O)NR^8R^9、苯基、C_{3-10}環烷基、視情況經側氧基或C_{1-3}烷基取代之3-11員飽和或部分飽和雜環基或視情況經側氧基、鹵素或C_{1-3}烷基取代之5-6員單環雜芳環取代的C_{1-4}烷基。

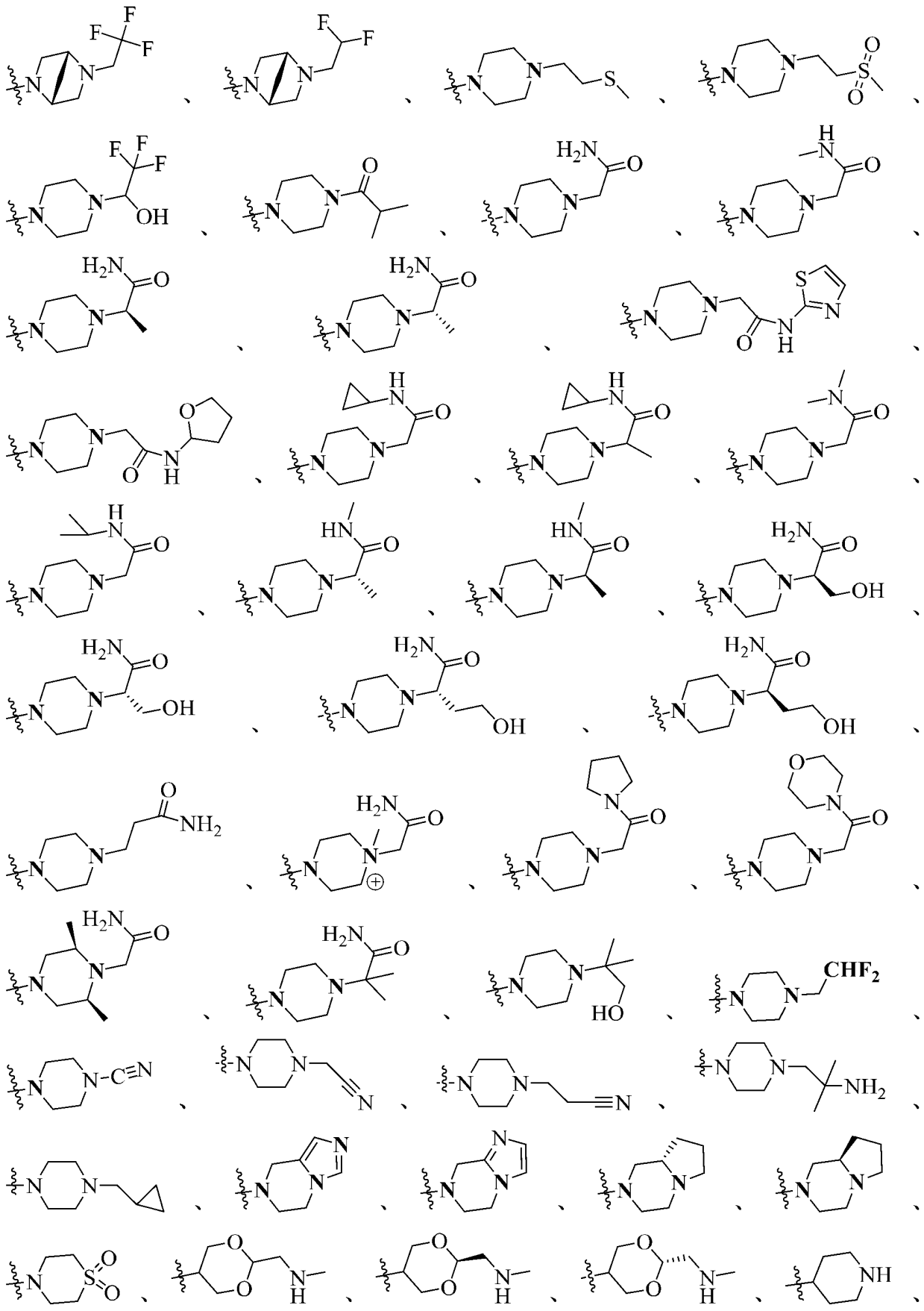
【第14項】

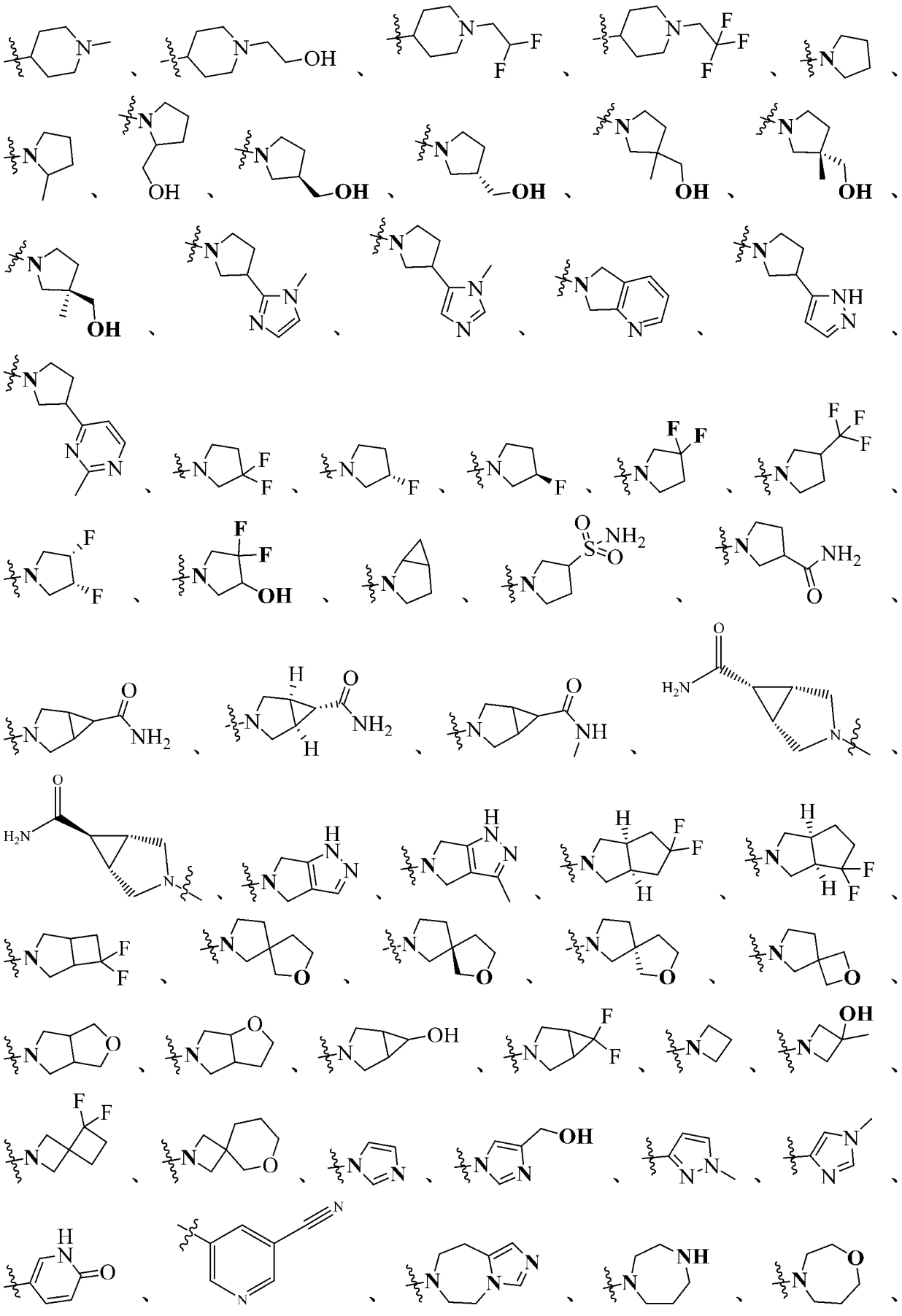
如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^5}$為N連接之哌啶基、N連接之哌嗪基或N連接之嗎啉基，其中任一$\mathbf{R^5}$視情況經鹵素、側氧基、CN、OH或視情況經鹵素、側氧基、CN或OH取代之C_{1-3}烷基取代。

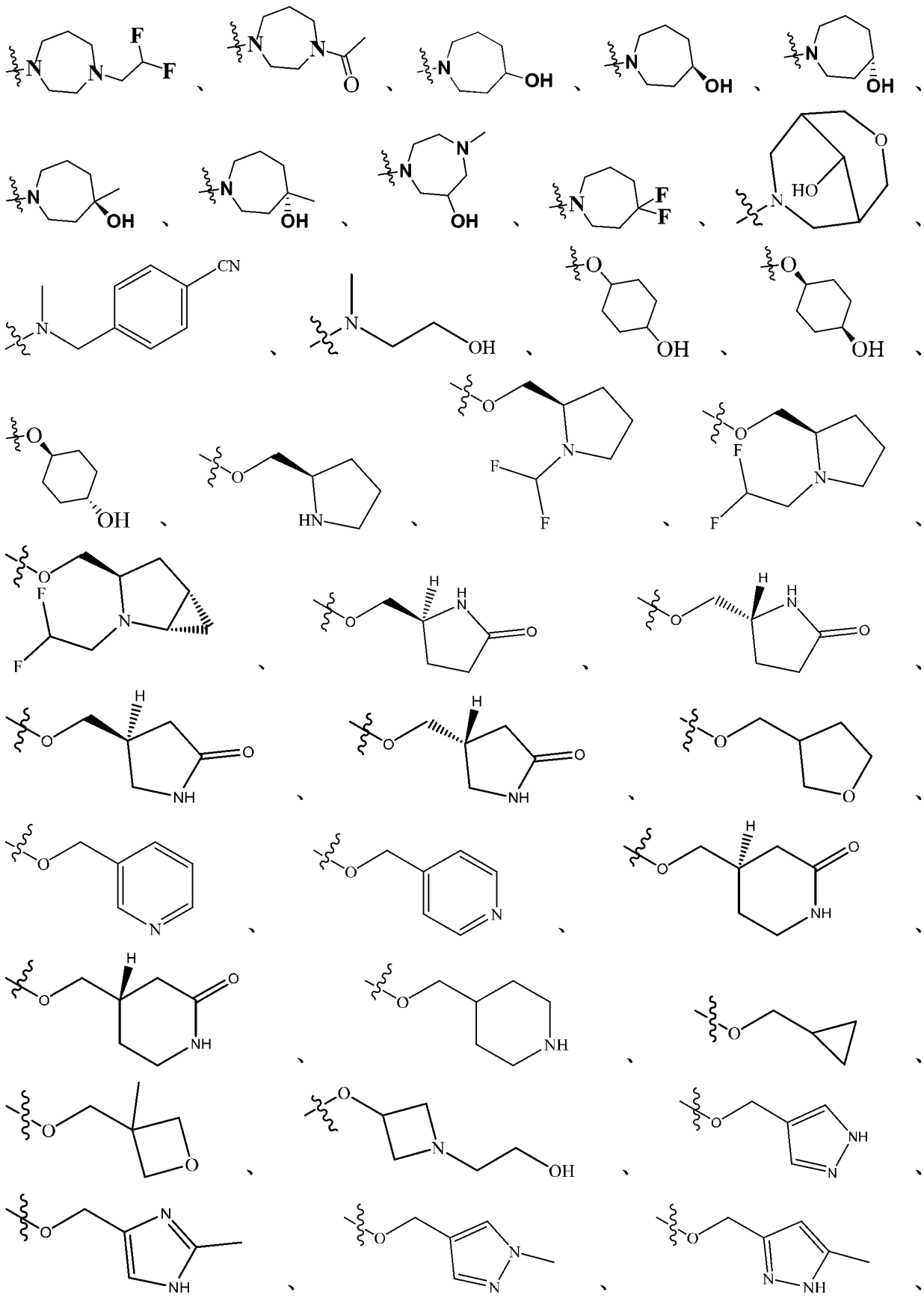
【第15項】

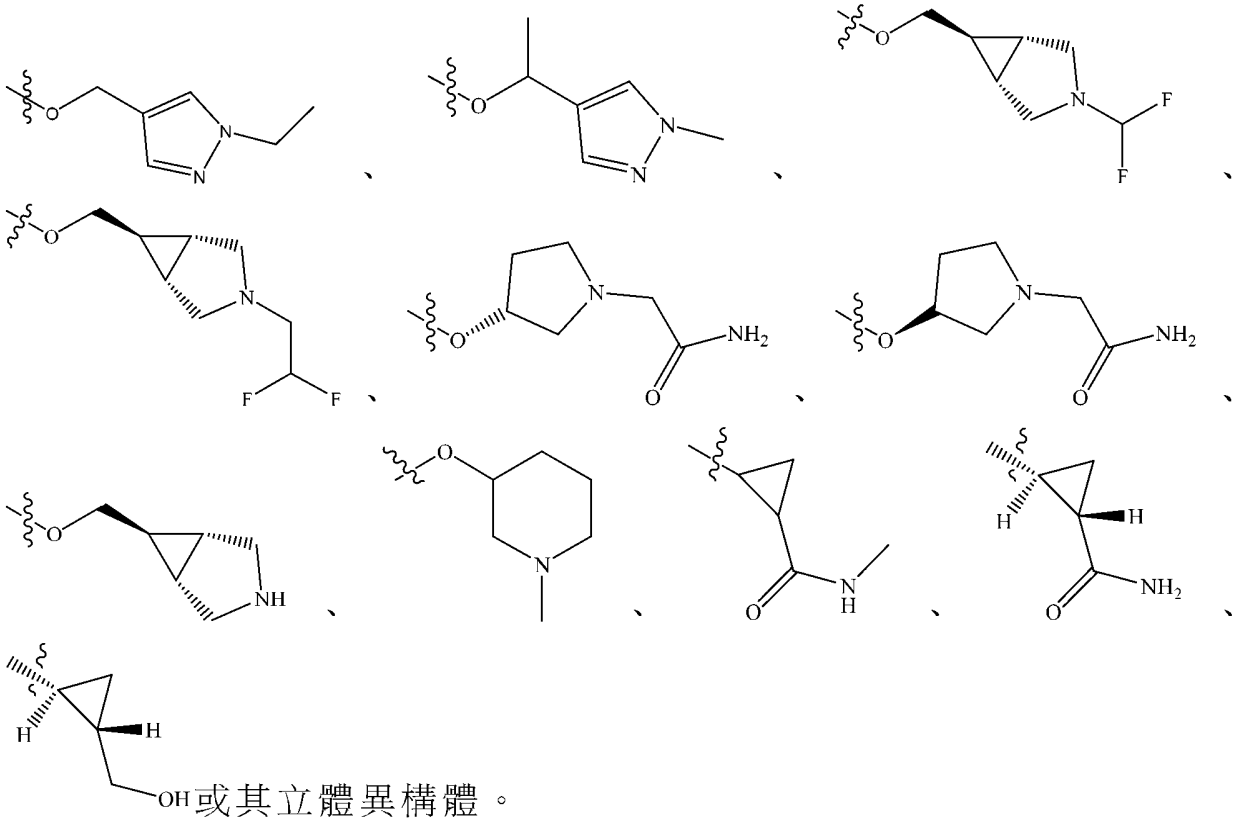
如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R^5為$-CH_2CH_3$、$-C(CH_3)_2$、Cl、CN、環丙基、$-C(O)NH_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  、  、







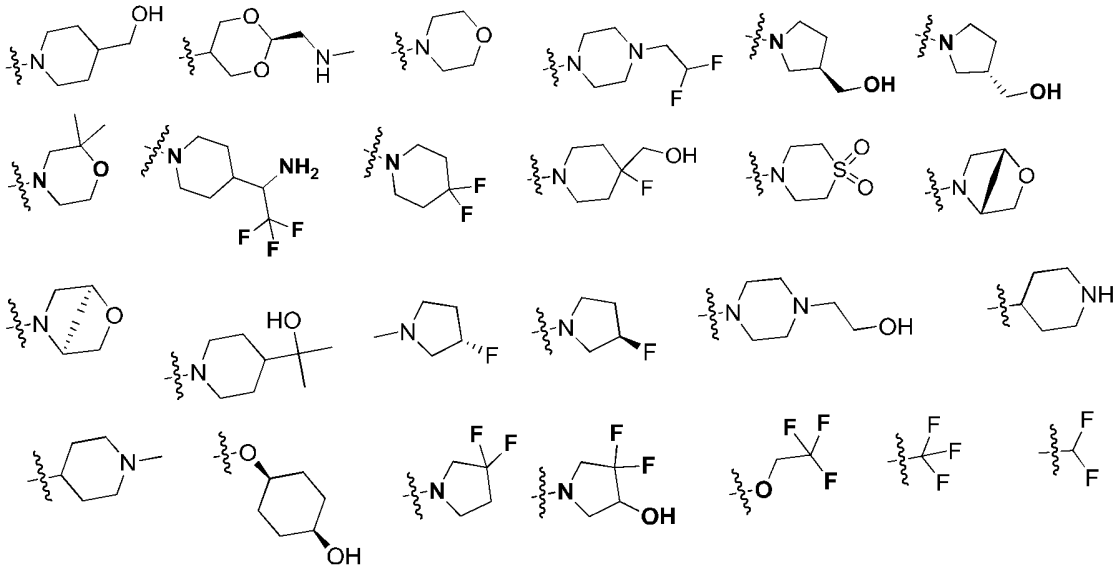


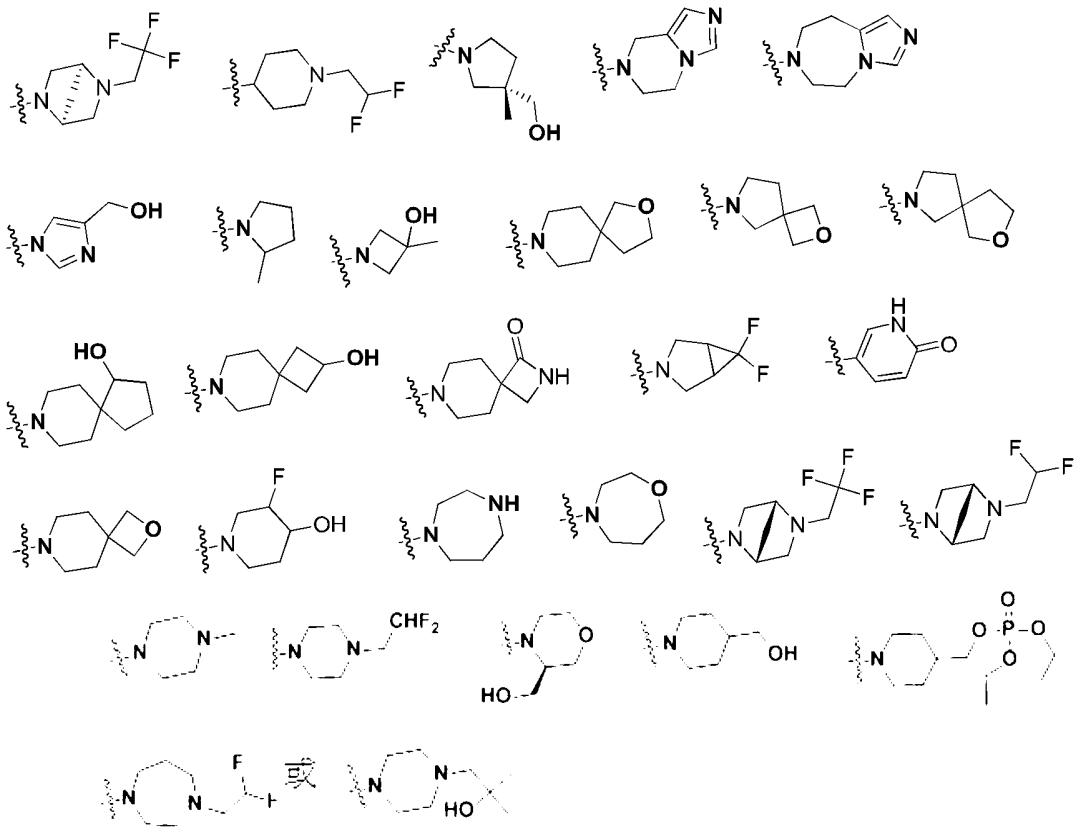


或其立體異構體。

【第16項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R}^5$為

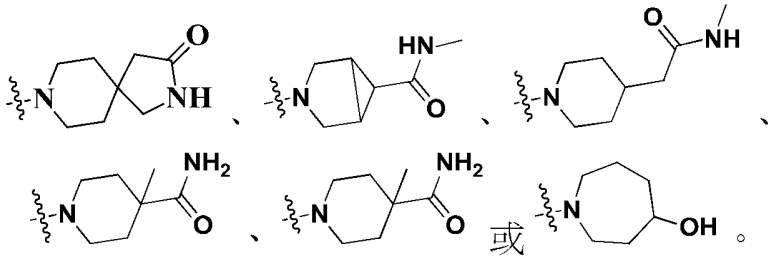




或其立體異構體。

【第17項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^5}$為



【第18項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中**A**為3-11員非芳族雜環基。

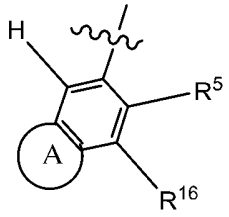
【第19項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上

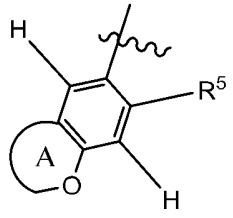
可接受之鹽，其中**A**為包含至少一個氧作為環原子且視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$或$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代之3-11員雜環基，其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

【第20項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中式**0**、式**I**或式**II**之以下部分



進一步定義為**0-A**、**I-A**或**II-A**：



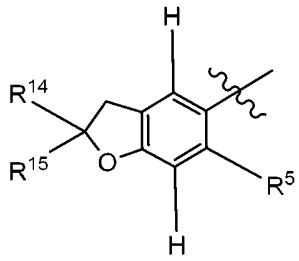
0-A、**I-A**或**II-A**

其中**A**為視情況含有額外環雜原子之5或6員環且其中**A**視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$或$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

【第21項】

如請求項20之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中**0-A**、**I-A**或**II-A**進一步定義為**0-B**、**I-B**或**II-B**：



0-B、**I-B**或**II-B**

其中$\mathbf{R^{14}}$及$\mathbf{R^{15}}$各選自鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$及$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$，

其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代；

或$\mathbf{R^{14}}$及$\mathbf{R^{15}}$一起形成C_{3-6}環烷基或飽和或部分飽和3-6員雜環基，

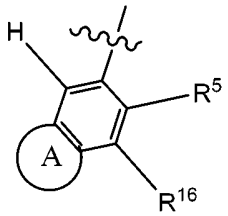
其中任何環烷基或其他環獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

【第22項】

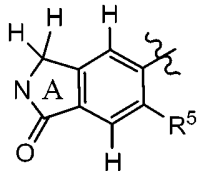
如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中**A**不含氧作為環原子且視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、$-NR^8R^9$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}S(O)_{1-2}R^{13}$、$-C(O)NR^{10}R^{11}$、$-C(O)OR^{13}$或$-S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$取代，其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

【第23項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中式**0**、式**I**或式**II**之以下部分



進一步定義為**0-C**、**I-C**或**II-C**：

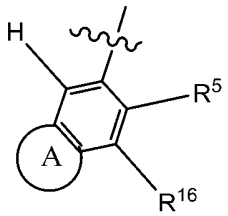


0-C、**I-C**或**II-C**

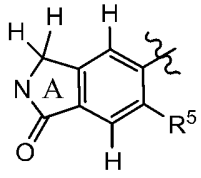
其中該氮包含如請求項1中定義之取代基。

【第24項】

如請求項23之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中式**0**、式**I**或式**II**之以下部分



進一步定義為**0-C**、**I-C**或**II-C**：



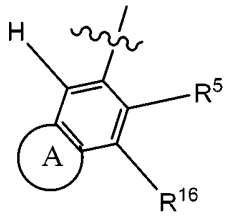
0-C、**I-C**或**II-C**

其中**A**之該氮經C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基取代，

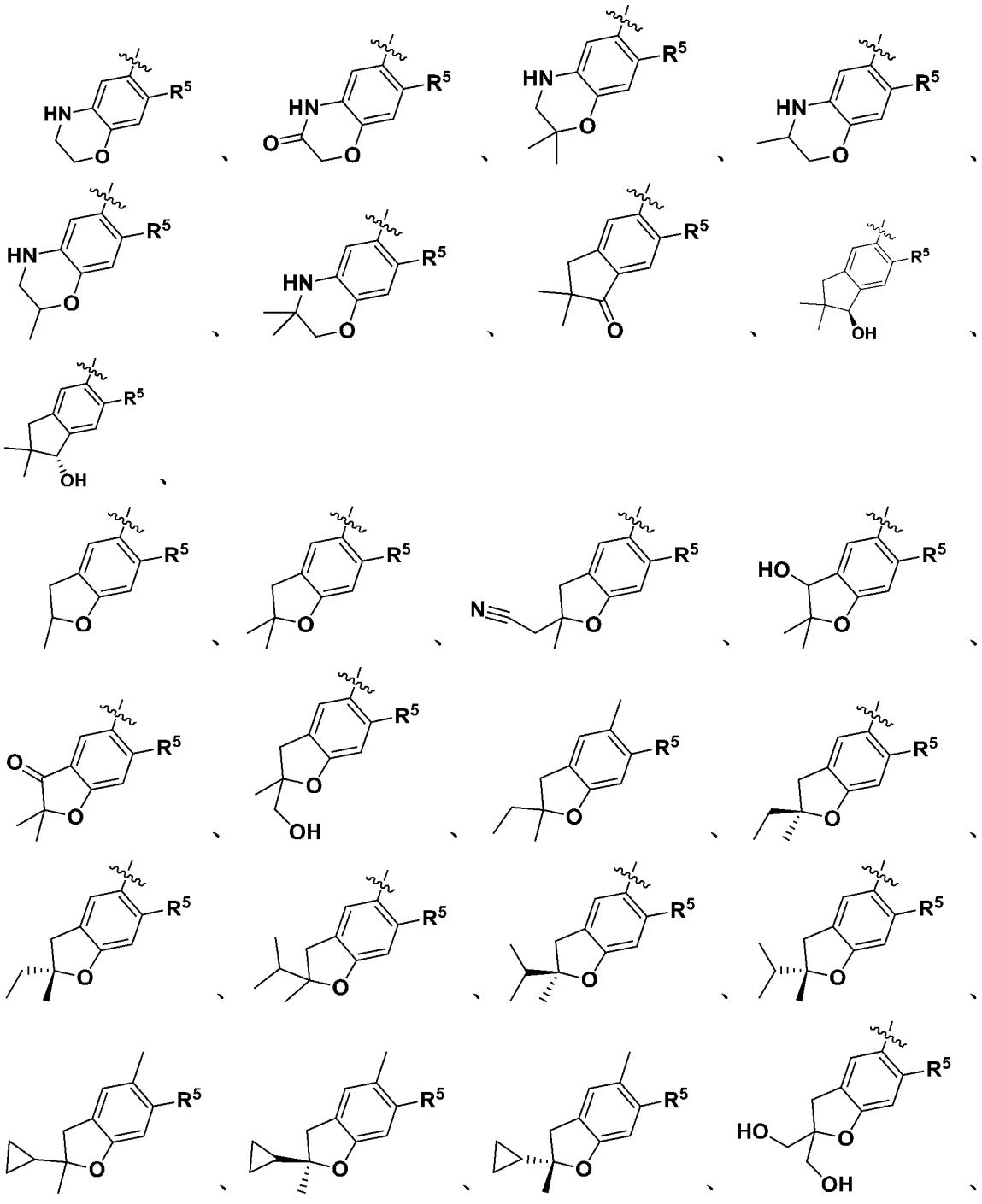
其中任何烷基或環烷基獨立地視情況經鹵素、側氧基、CN、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}鹵烷氧基取代。

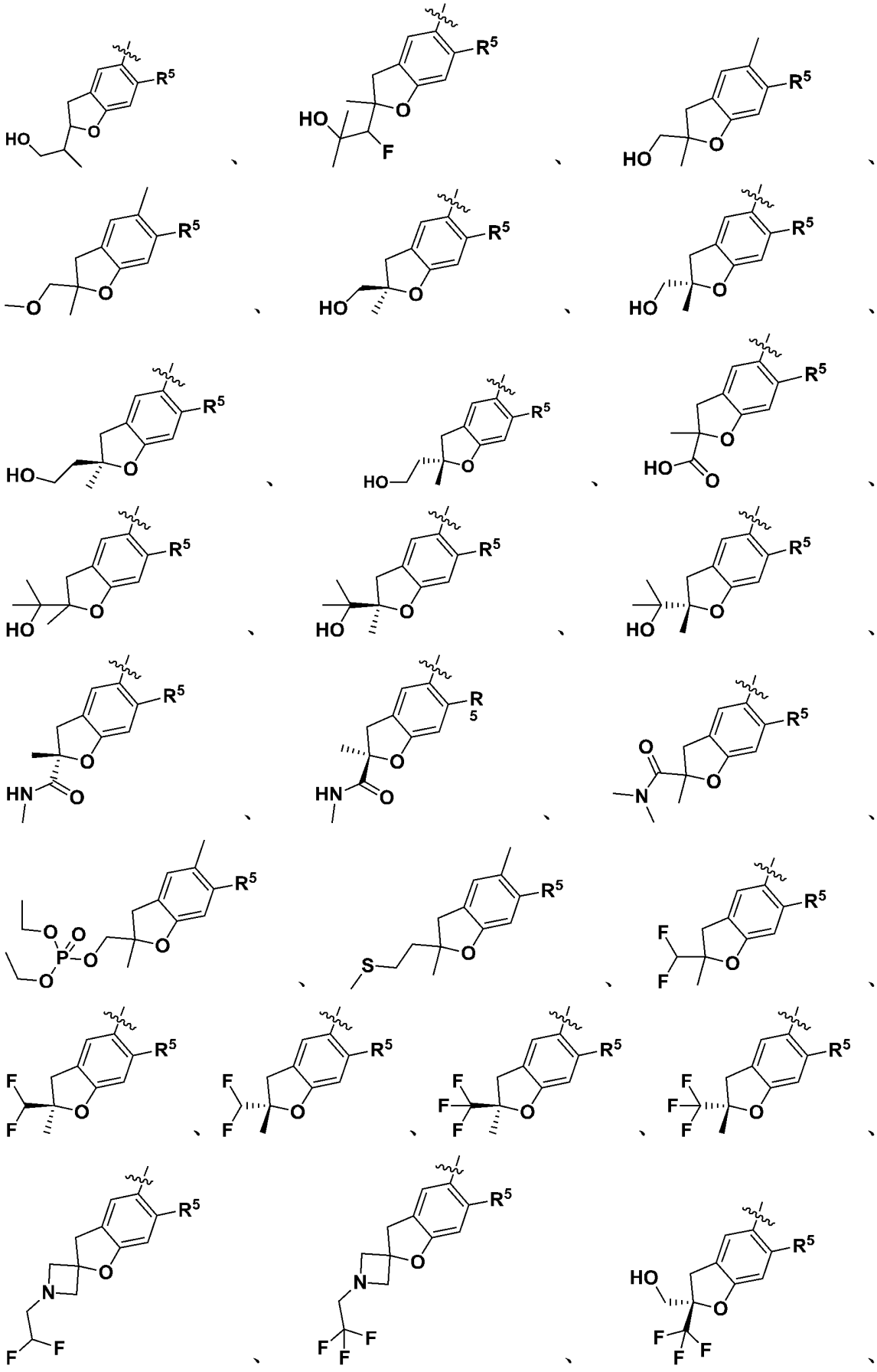
【第25項】

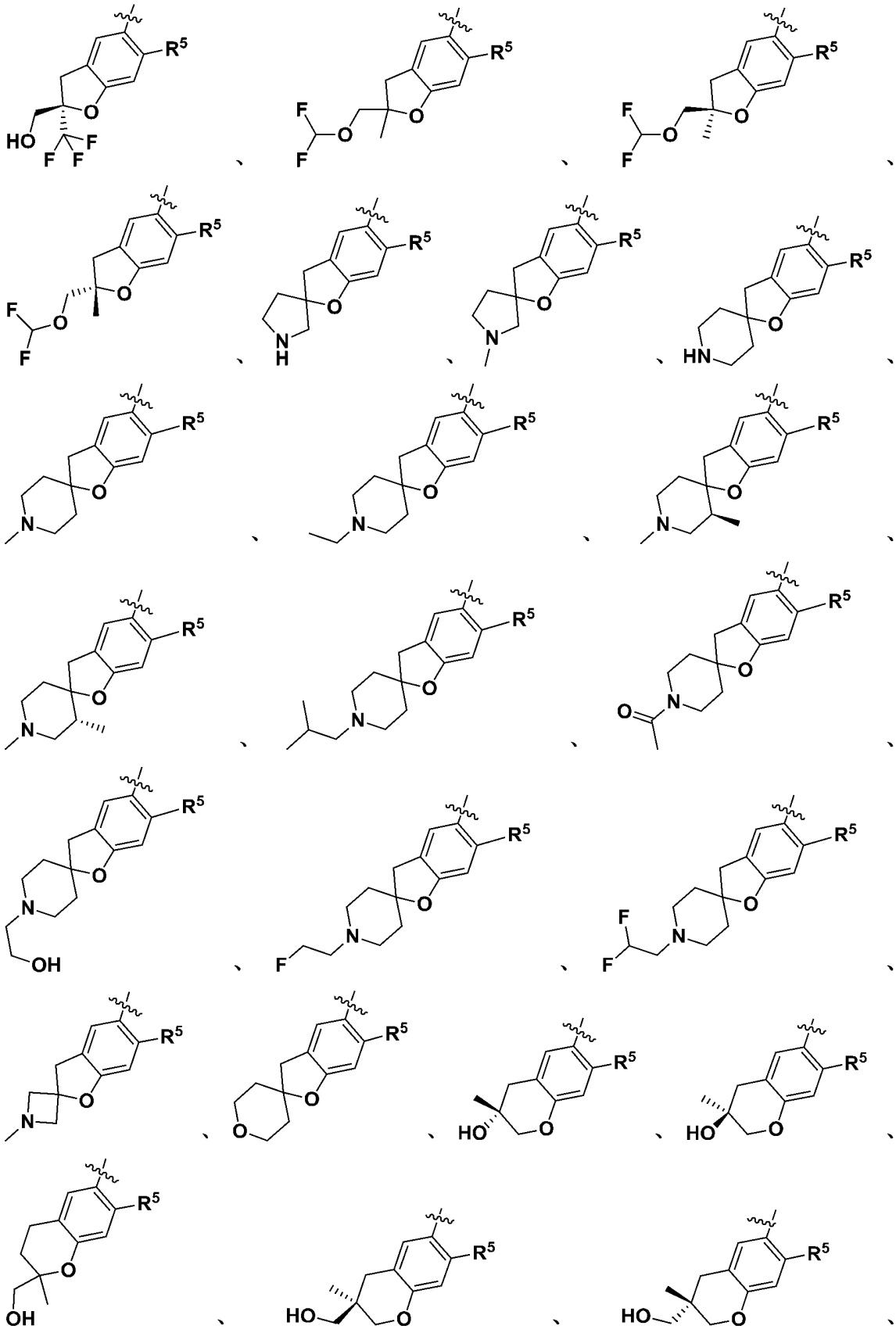
如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中式**0**、式**I**或式**II**之以下部分

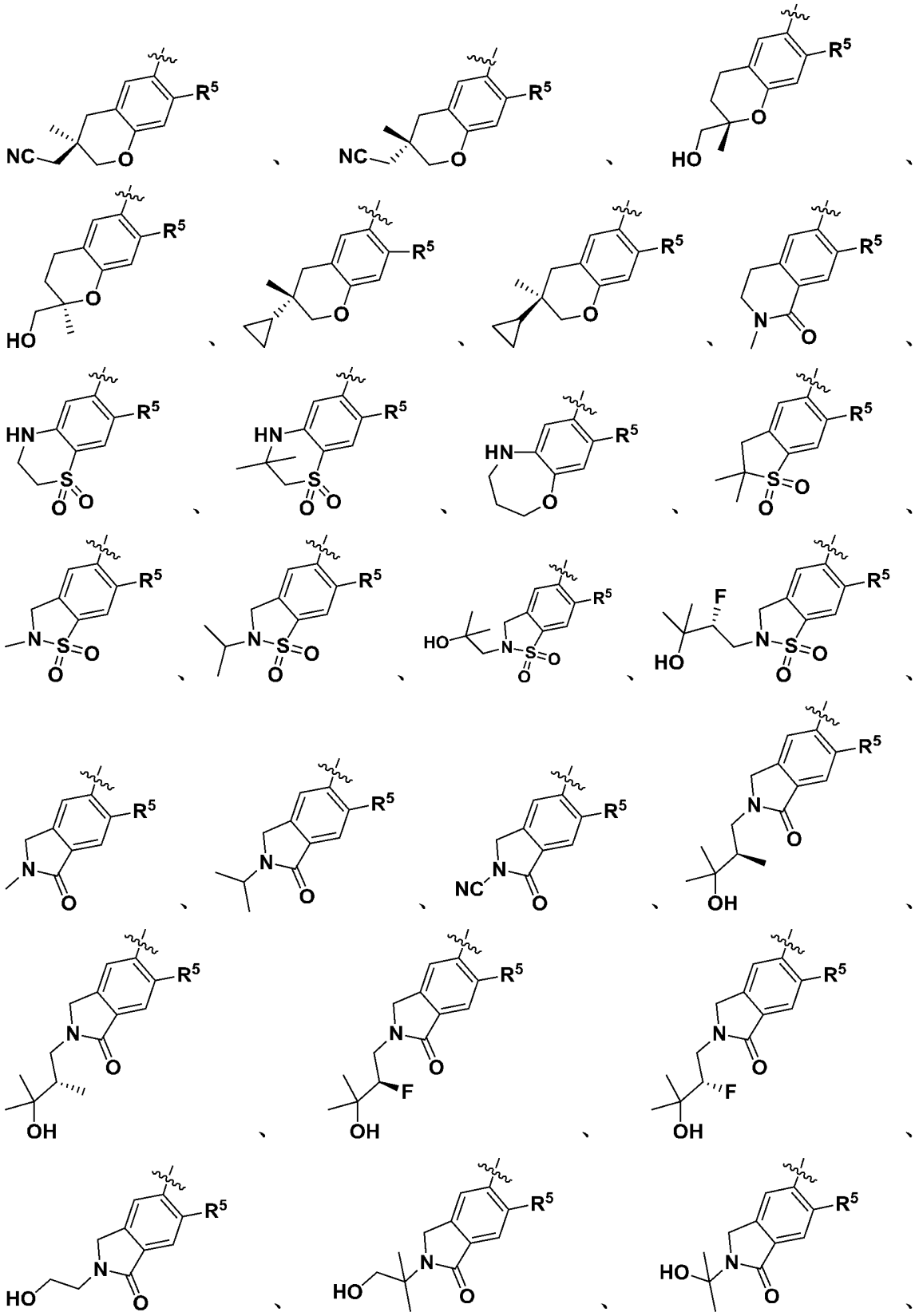


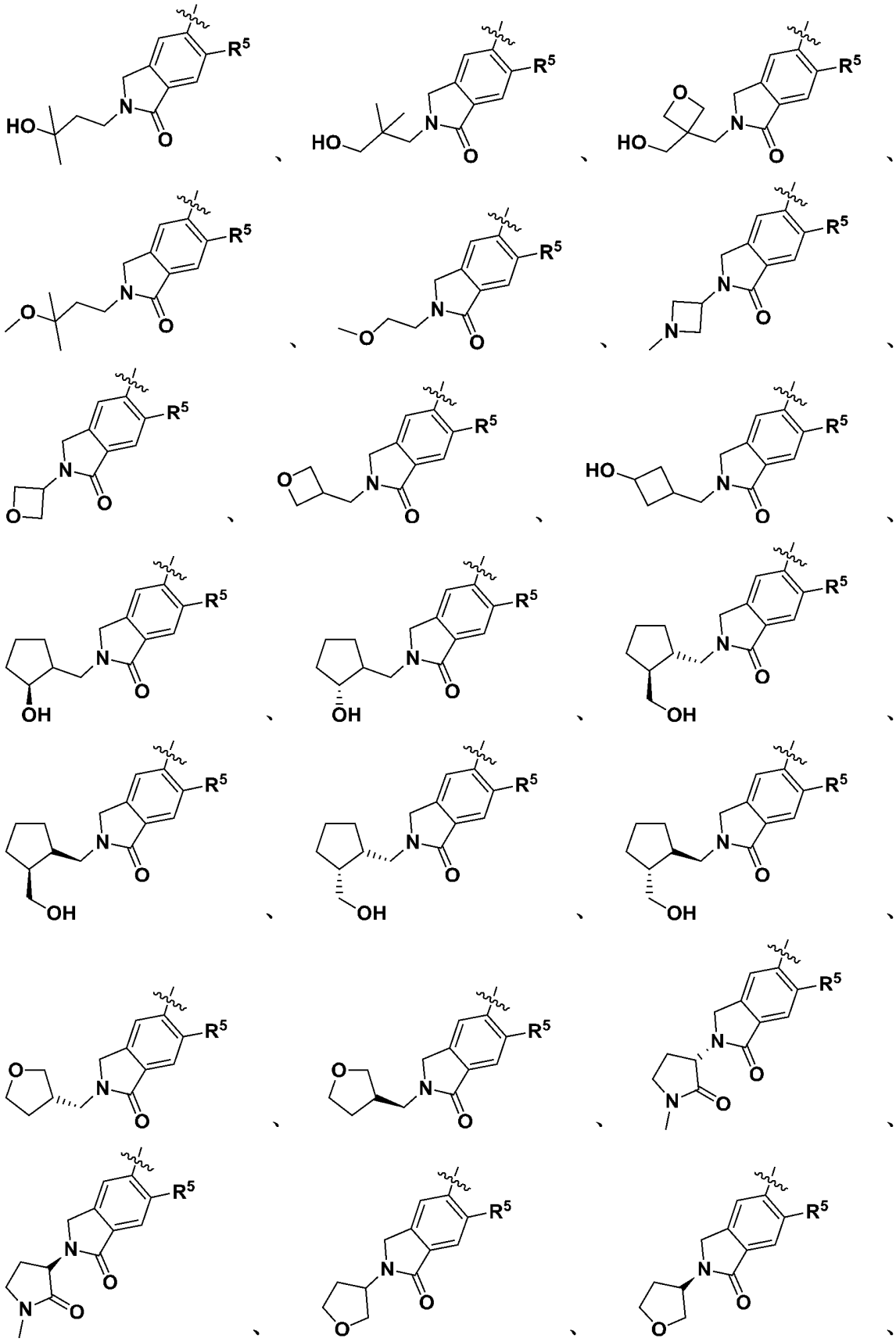
係選自

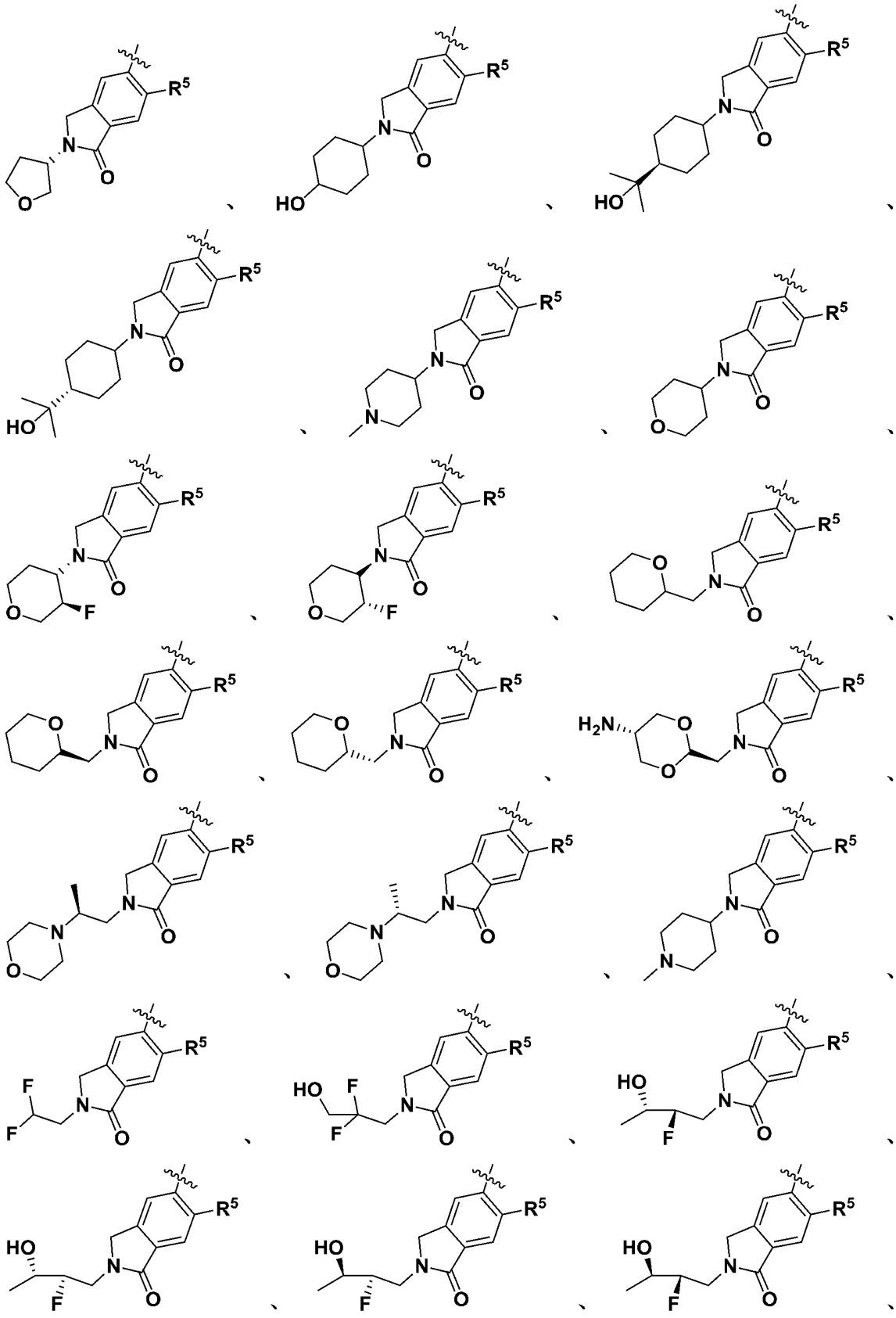


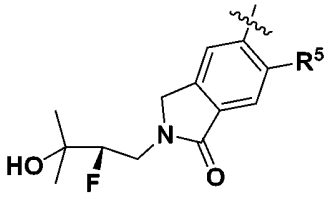




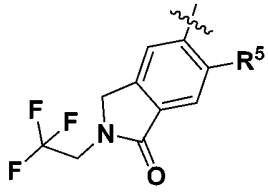








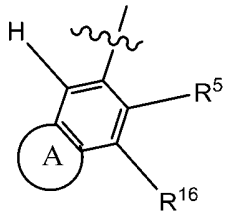
、



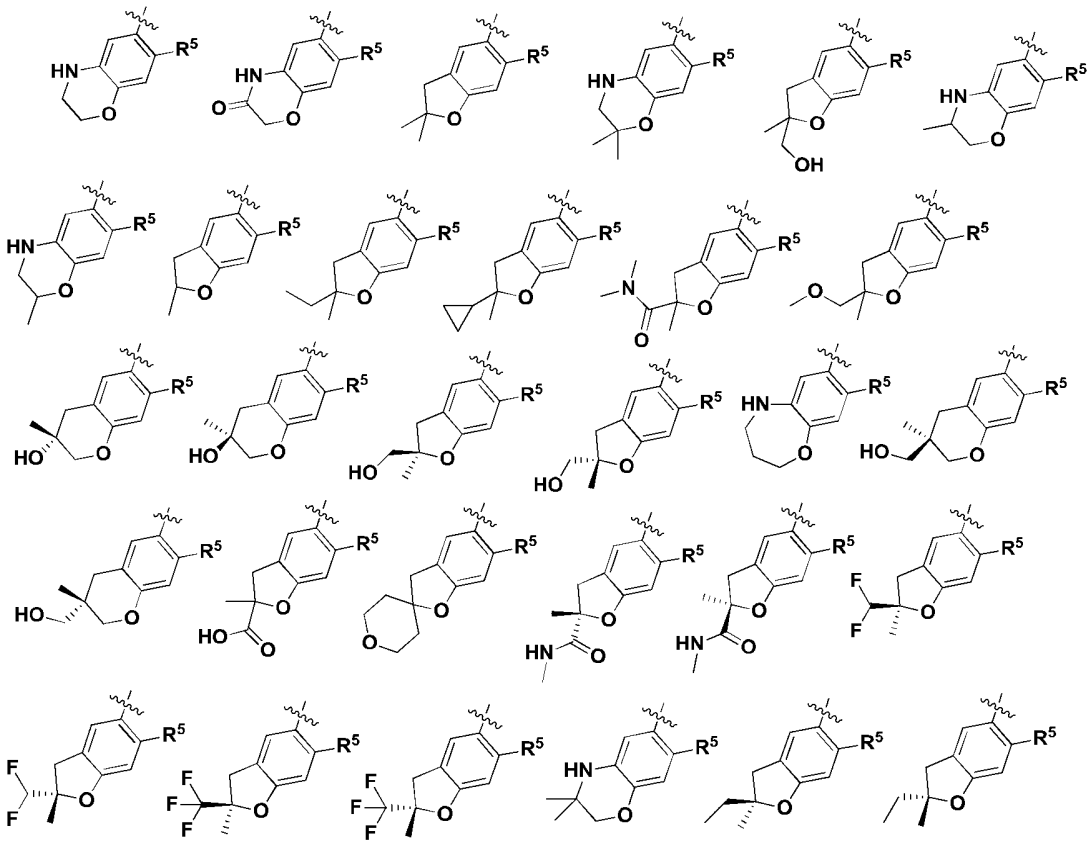
或其立體異構體。

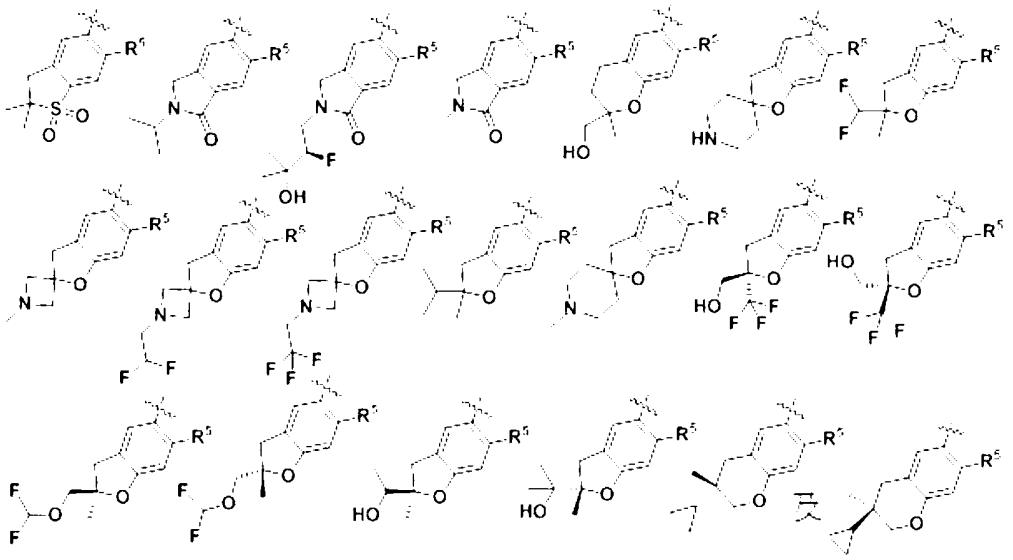
【第26項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中式**0**、式**I**或式**II**之以下部分



係選自

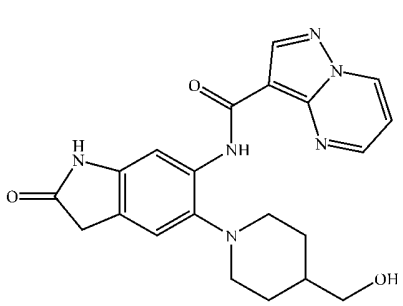




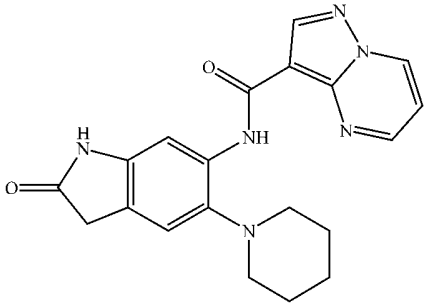
及其立體異構體。

【第27項】

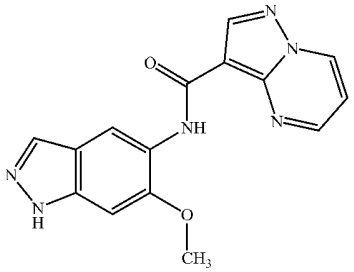
如請求項1至3中任一項之化合物，其中該化合物不為



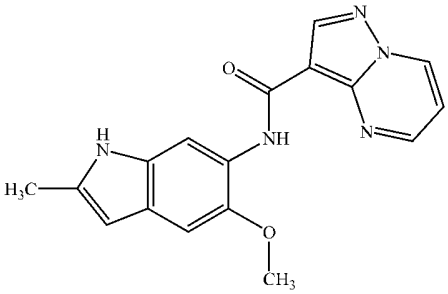
、



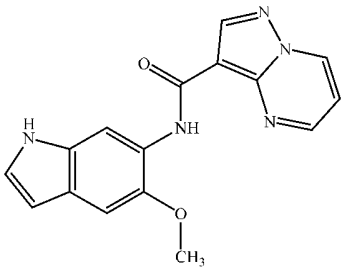
、



、



或



。

【第28項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其係選自由表1、2及3之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽組成之群。

【第29項】

如請求項1至3中任一項之化合物，或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其用於治療發炎性疾病。

【第30項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【第31項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備預防、治療患者之對IRAK4抑制起反應之疾病或病狀或減輕其嚴重程度的藥物。

【第32項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用於治療癌症的藥物。

【第33項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備治療發炎性疾病或自體免疫疾病之藥物。

【第34項】

如請求項33之用途，其中該疾病係選自由以下組成之群：克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、腸躁症(IBD)、氣喘、移植

物抗宿主病、同種異體移植排斥、慢性阻塞性肺病(COPD)、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡性腎炎、皮膚狼瘡、牛皮癬、全身發作型幼年特發性關節炎、多發性硬化、神經性疼痛、痛風及痛風性關節炎。

【第35項】

一種活體外(*ex vivo*)抑制細胞中IRAK4之方法，該方法包括使該細胞與如請求項1至26中任一項之化合物或其立體異構體或鹽接觸。

【第36項】

一種如請求項1至26中任一項之化合物的用途，其係用於製備抑制需要治療之患者中IRAK4的藥物。