



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I874443 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：109129561

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/4375 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/29 美國

62/893,604

2020/07/16 美國

63/052,840

2020/07/29 美國

63/058,188

(71)申請人：美商米拉蒂醫療公司 (美國) MIRATI THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

美商陣列生化製藥公司 (美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)

美國

(72)發明人：王 小稜 WANG, XIAOLUN (US)；馬克思 馬修 阿諾德 MARX, MATTHEW ARNOLD (US)；克里斯騰森 詹姆士 蓋兒 CHRISTENSEN, JAMES GAIL (US)；伯恩斯 亞倫 克雷格 BURNS, AARON CRAIG (US)；史密斯 克里斯托弗 羅納德 SMITH, CHRISTOPHER RONALD (US)；凱瑟姆 約翰 麥可 KETCHAM, JOHN MICHAEL (US)；湯 托尼 P TANG, TONY P. (US)；費爾 杰伊 布拉德福德 FELL, JAY BRADFORD (US)；布萊克 詹姆士 F BLAKE, JAMES F. (US)；羅德里格斯 瑪莎 E RODRIGUEZ, MARTHA E. (US)；梅加 瑪瑟多尼奧 J MEJIA, MACEDONIO J. (US)；薩維琴科夫 帕維爾 SAVECHENKOV, PAVEL (US)；奇卡雷利 馬克 約瑟夫 CHICARELLI, MARK JOSEPH (US)；阮 峰 NGUYEN, PHONG (US)；威格士 蓋伊 P A VIGERS, GUY P.A. (US)；戴 東樺 DAI, DONGHUA (US)；艾倫 雪莉 ALLEN, SHELLEY (US)；達爾克 約書亞 DAHLKE, JOSHUA (US)；帕杰克 斯賓瑟 PAJK, SPENCER (US)；紐豪斯 布拉德 NEWHOUSE, BRAD (US)；奧萊里 雅各布 M O'LEARY, JACOB M. (US)；趙 千 ZHAO, QIAN (US)；勞森 約翰 大衛 LAWSON, JOHN DAVID (US)；費希爾 約翰 彼得 FISCHER, JOHN PETER (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW 201922739A

US 2018/0155348A1

WO 2017/201161A1

WO 2020/146613A1

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：96 項 圖式數：0 共 915 頁

(54)名稱

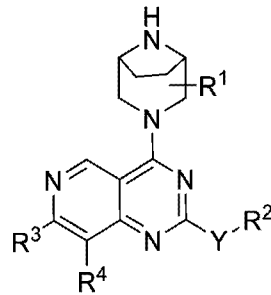
KRas G12D 抑制劑

(57)摘要

本發明係關於抑制 KRas G12D 之化合物。特定言之，本發明係關於抑制 KRas G12D 之活性之化合物，包含該等化合物之醫藥組成物及其使用方法。

The present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D. In particular, the present invention relates to compounds that inhibit the activity of KRas G12D, pharmaceutical compositions comprising the compounds and methods of use therefor.

特徵化學式：



式 (I)



公告本

I874443

【發明摘要】

【中文發明名稱】 KRas G12D抑制劑

【英文發明名稱】 KRAS G12D INHIBITORS

【中文】

本發明係關於抑制KRas G12D之化合物。特定言之，本發明係關於抑制KRas G12D之活性之化合物，包含該等化合物之醫藥組成物及其使用方法。

【英文】

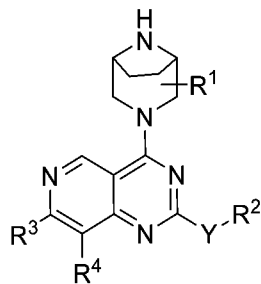
The present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D. In particular, the present invention relates to compounds that inhibit the activity of KRas G12D, pharmaceutical compositions comprising the compounds and methods of use therefor.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式 (I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 KRas G12D抑制劑

【英文發明名稱】 KRAS G12D INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抑制KRas G12D之化合物。特定言之，本發明係關於抑制KRas G12D之活性之化合物，包含該等化合物之醫藥組成物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 基爾斯滕大鼠肉瘤2（Kirsten Rat Sarcoma 2）病毒性致癌基因同系物（「KRas」）為小型GTP酶及致癌基因之Ras家族之成員。KRas充當在非活性（GDP結合）與活性（GTP結合）狀態之間循環的分子開關，以將自多種酪胺酸激酶接收之上游細胞信號轉導至下游效應子，從而調節多種過程，包括細胞增殖（例如參見Alamgeer等人, (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401）。

【0003】 在三十多年前觀測到經活化之KRas在惡性疾病中之作用（例如參見Santos等人, (1984) Science 223:661-664）。KRas之異常表現佔所有癌症之多達20%且已在25-30%的肺腺癌中報告使GTP結合穩定以及引起KRas之組成性活化及下游信號傳導之致癌性KRas突變（例如參見Samatar及Poulikakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428）。引起KRas原發性胺基酸序列之密碼子12及13處的誤義突變之單核苷酸取代佔肺腺癌中之此等KRas驅動突變之約40%。KRAS G12D突變存在於25.0%的所有胰管腺癌患者、13.3%的所有大腸直腸癌患者、10.1%的所有直腸癌患者、4.1%的所有非小細胞肺癌患者及1.7%的所有小細胞肺癌患者中（例如參見The AACR Project GENIE Consortium,

(2017) Cancer Discovery;7(8):818-831. Dataset Version 4)。

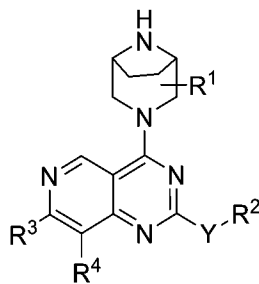
【0004】 KRas在惡性疾病中之熟知作用及在各種腫瘤類型中發現KRas中之此等常見突變使得KRas成為醫藥學行業中用於癌症療法之極有吸引力的目標。儘管三十年來取得了研發用於治療癌症之KRas抑制劑的許多研究成果，但尚無KRas抑制劑顯示足夠的安全性及/或功效以獲得監管批准（例如參見McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801）。

【0005】 仍極需要且正在研究可抑制KRas活性之化合物，包括破壞諸如鳥嘌呤核苷酸交換因子之效應子之化合物（例如參見Sun等人, (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie201201358），如當前在KRas G12C之異位袋狀物之共價靶向中取得之良好進展（例如參見Ostrem等人, (2013) Nature 503:548-551及Fell等人, (2018) ACS Med. Chem. Lett. 9:1230-1234）。顯然，仍持續關注及致力於研發KRas抑制劑，特定言之，活化KRas突變體，尤其KRas G12D之抑制劑。

【0006】 因此，需要研發新的KRas G12D抑制劑，其顯示足夠的功效以用於治療KRas G12D介導之癌症。

【發明內容】

【0007】 在本發明之一個態樣中，提供抑制KRas G12D活性之化合物。在某些具體實例中，化合物由式（I）表示：



式（I）

【0008】 或其醫藥學上可接受之鹽：

第2頁，共 864 頁(發明說明書)

【0009】 其中：

【0010】 R^1 為氫、羥基、鹵素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羥基烷基、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-CO_2N(R^5)_2$ 或5-6員雜芳基；

【0011】 Y為一鍵、O或 NR^5 ；

【0012】 R^2 為氫、 $-N(R^5)_2$ 、雜環基、C1-C6烷基、-L-雜環基、-L-芳基、-L-雜芳基、-L-環烷基、 $-L-N(R^5)_2$ 、 $-L-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-L-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-L-C1-C6$ 鹵烷基、 $-L-OR^5$ 、 $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$ 、 $-L-NR^5C(O)-$ 芳基、 $-L-COOH$ 或 $-LC(=O)OC1-C6$ 烷基，其中雜環基及 $-L-NR^5C(O)-$ 芳基之芳基部分及-L-雜環基之雜環基部分及-L-環烷基之環烷基部分可視需要經一或多個 R^6 取代，且其中-L-芳基及-L-雜芳基之芳基或雜芳基可視需要經一或多個 R^7 取代；

【0013】 各L獨立地為視需要經羥基、C1-C4羥基烷基或雜芳基取代之C1-C4伸烷基；

【0014】 R^3 為芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基視需要經一或多個 R^8 取代；

【0015】 R^4 為氫、鹵素或C1-C3烷基；

【0016】 各 R^5 獨立地為氫或C1-C3烷基；

【0017】 各 R^6 獨立地為鹵素、羥基、C1-C3羥基烷基、C1-C3烷基、C1-C3鹵烷基、C1-C3烷氧基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基 SO_2F 、 $-NHC(O)$ 苯基、 $-NHC(O)$ 苯基 SO_2F 、經C1-C3烷基取代之吡啶基、芳C1-C3烷基-、第三丁基二甲基矽氧基 CH_2- 、 $-N(R^5)_2$ 、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-、(C1-C3烷基) $C(=O)$ 、側氧基、(C1-C3鹵烷基) $C(=O)-$ 、 $-SO_2F$ 、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷氧基、 $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C1-C6$ 烷基、 $-CH_2$ (吡啶基)、 $-CH_2NHSO_2C1-C6$ 烷基、 $-CH_2OC(O)$ 雜環基、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基(C1-C3烷

基) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1\text{-C}3\text{烷基})\text{O}(\text{C}1\text{-C}3\text{烷基})$ 苯基或 $-\text{OC}(\text{O})$ 雜環基、 $-\text{CH}_2$ 雜環基，其中 $-\text{NHC}(\text{O})$ 苯基或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1\text{-C}3\text{烷基})\text{O}(\text{C}1\text{-C}3\text{烷基})$ 苯基之苯基視需要經 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 OH 取代且其中 $-\text{CH}_2$ 雜環基之雜環基視需要經側氧基取代；

【0018】 Q為一鍵或O；

【0019】 各 R^7 獨立地為鹵素、羥基、 $\text{HC}(=\text{O})-$ 、 $\text{C}1\text{-C}4$ 烷基、 $\text{C}1\text{-C}4$ 烷氧基、 $\text{C}1\text{-C}4$ 鹵烷基、 $\text{C}1\text{-C}4$ 羥基烷基或 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ；及

【0020】 各 R^8 獨立地為鹵素、氰基、羥基、 $\text{C}1\text{-C}4$ 烷基、 $-\text{S}-\text{C}1\text{-C}3$ 烷基、 $\text{C}2\text{-C}4$ 烯基、 $\text{C}2\text{-C}4$ 炔基、 $\text{C}2\text{-C}4$ 羥基炔基、 $\text{C}1\text{-C}3$ 氰基烷基、三唑基、 $\text{C}1\text{-C}3$ 鹵烷基、 $-\text{O}-\text{C}1\text{-C}3$ 鹵烷基、 $-\text{S}-\text{C}1\text{-C}3$ 鹵烷基、 $\text{C}1\text{-C}3$ 烷氧基、羥基 $\text{C}1\text{-C}3$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}3\text{-C}4$ 炔基 $(\text{NR}^5)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、氘 $\text{C}2\text{-C}4$ 炔基、 $(\text{C}1\text{-C}3\text{烷氧基})$ 鹵基 $\text{C}1\text{-C}3$ 烷基-或 $\text{C}3\text{-C}6$ 環烷基，其中該 $\text{C}3\text{-C}6$ 環烷基視需要經鹵素或 $\text{C}1\text{-C}3$ 烷基取代。

【0021】 在本發明之另一態樣中，提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0022】 在本發明之另一態樣中，提供用於抑制細胞中之KRas G12D活性之方法，其包含使細胞與如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物接觸。在一個具體實例中，接觸為試管內接觸。在一個具體實例中，接觸為活體內接觸。

【0023】 本文中亦提供一種用於試管內或活體內抑制細胞增殖之方法，該方法包含使細胞與有效量之如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或或其藥物組成物接觸。

【0024】 亦提供用於治療患者中之癌症之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量之本發明之化合物或醫藥組成物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 本文中亦提供用於治療需要此類治療之患者中之KRas G12D相

關疾病或病症之方法，該方法包含向患者投予治療有效量之如本文中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物。

【0026】 本文中亦提供如本文中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物，其用於療法。

【0027】 本文中亦提供如本文中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物，其用於治療癌症。

【0028】 本文中亦提供式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於抑制KRas G12D。

【0029】 本文中亦提供如本文中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物，其用於治療KRas G12D相關疾病或病症。

【0030】 本文中亦提供如本文中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療癌症之藥物。

【0031】 本文中亦提供如本文中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以抑制KRas G12D之活性之藥劑。

【0032】 本文中亦提供如本文中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療KRas G12D相關疾病或病症之藥劑。

【0033】 本文中亦提供一種用於治療有需要之患者中之癌症之方法，該方法包含 (a) 確定癌症與KRas G12D突變相關 (亦即，KRas G12D相關癌症)；及 (b) 向患者投予治療有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之組成物。

【0034】 本文中亦提供一種用於製備式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法。

【0035】 本文中亦提供藉由如本文中所定義之用於製備化合物之方法獲得之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0036】 本發明係關於KRas G12D之抑制劑。特定言之，本發明係關於用於抑制KRas G12D之活性之化合物、包含治療有效量之該等化合物之醫藥組成物及其使用方法。

定義

【0037】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬領域之技術者通常所理解相同之含義。本文中提及之所有專利案、專利申請案及公開案皆以引用之方式併入。

【0038】 如本文中所使用，「KRas G12D」係指哺乳動物KRas蛋白質之突變形式，其含有用天冬胺酸進行之胺基酸位置12處之甘胺酸之胺基酸取代。人類KRas之胺基酸密碼子及殘基位置之指定係基於由UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variantp.Gly12Asp鑑別之胺基酸序列。

【0039】 如本文中所使用，「KRas G12D抑制劑」係指由如本文中所描述之式(I)表示之本發明之化合物。此等化合物能夠負性地調節或抑制KRas G12D之全部或一部分酶活性。

【0040】 如本文中所使用，「KRas G12D相關疾病或病症」係指與KRas G12D突變相關或由KRas G12D突變介導或具有KRas G12D突變之疾病或病症。KRas G12D相關疾病或病症之非限制性實例為KRas G12D相關癌症。

【0041】 如本文中所使用，術語「個體 (subject)」、「個體 (individual)」

或「患者」可互換使用，其係指任何動物，包含哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、羊、馬、靈長類動物以及人類。在一些具體實例中，患者為人類。在一些具體實例中，個體已經歷及/或呈現待治療及/或預防之疾病或病症之至少一種症狀。在一些具體實例中，個體已鑑別或診斷為患有具有KRas G12D突變之癌症（例如使用監管機構認可（例如FDA認可）之分析法或套組確定）。在一些具體實例中，個體具有KRas G12D突變呈陽性之腫瘤（例如使用監管機構認可之分析法或套組確定）。個體可為具有KRas G12D突變呈陽性（例如使用監管機構認可（例如FDA認可）之分析法或套組鑑別為陽性）之腫瘤之個體。個體可為攜帶具有KRas G12D突變之腫瘤之個體（例如使用監管機構認可（例如FDA認可）之套組或分析法鑑別腫瘤具有KRas G12D突變）。在一些具體實例中，懷疑個體患有KRas G12D基因相關癌症。在一些具體實例中，個體具有臨床記錄，該臨床記錄指示該個體攜帶具有KRas G12D突變之腫瘤（及視需要地，指示應使用本文中所提供之任何組成物治療個體之臨床記錄）。

【0042】 在本文中所描述之任何方法或用途之一些具體實例中，用於使用來自患者（例如懷疑患有KRas G12D相關癌症之患者、具有KRas G12D相關癌症之一或多種症狀之患者及/或具有增加之產生KRas G12D相關癌症之風險之患者）之樣品（例如生物樣品或活檢樣品（例如石蠟包埋活檢樣品））確定患者是否具有KRas G12D突變之分析法可包括例如下二代定序、免疫組織化學、螢光顯微法、分離FISH分析、南方印漬術（Southern blotting）、西方印漬術（Western blotting）、FACS分析、北方印漬術（Northern blotting）及基於PCR之擴增（例如RT-PCR及定量實時RT-PCR）。如此項技術中熟知的，典型地用例如至少一種經標記之核酸探針或至少一種經標記之抗體或其抗原結合片段進行分析法。

【0043】 術語「監管機構」係指國家批准醫藥劑之醫療用途的國家機構。舉例而言，監管機構之非限制性實例為美國食品及藥物管理局(U.S. Food and

Drug Administration ; FDA)。

【0044】 術語「醯基」係指-C(O)CH₃。

【0045】 如本文所使用，術語「C1-C6烷基」、「C1-C4烷基」及「C1-C3烷基」分別係指具有1-6個碳原子或1-4個碳原子或1-3個碳原子之直鏈及分支鏈脂族基團。烷基之實例包括（但不限於）甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及己基。

【0046】 如本文中所定義，術語「C1-C3鹵烷基」及「C1-C4鹵烷基」分別係指其中一或多個氫由鹵素置換之C1-C3烷基鏈或C1-C4烷基鏈。實例包括三氟甲基、二氟甲基及氟甲基。

【0047】 如上文所定義，「C1-C4伸烷基」為安置於兩個其他化學基團之間且用於連接該兩個其他化學基團之C1-C4烷基。例示性伸烷基包括（但不限於）亞甲基、伸乙基、伸丙基及伸丁基。

【0048】 術語「C1-C3烷氧基」及「C1-C4烷氧基」分別係指-OC1-C3烷基及-OC1-C4烷基，其中烷基部分係如上文所定義。

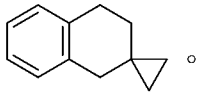
【0049】 如本文中所使用，術語「環烷基」包括具有3至12個碳，例如3至8個碳且作為另一實例，3至6個碳之飽和及部分不飽和環烴基團，其中環烷基額外視需要經一或多個如本文中所定義之R⁶基團取代。環烷基之實例包括（但不限於）環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。術語「環烷基」亦包括橋聯環烷基，諸如雙環[1.1.1]戊基。

【0050】 如本文中所使用，術語「C1-C3羟基烷基」及「C1-C4羟基烷基」分別係指-C1-C3伸烷基-OH及-C1-C4伸烷基-OH。

【0051】 如本文中所使用，術語「C2-C4羟基炔基」係指-C2-C4伸炔基-OH。

【0052】 「芳基」為包含一至三個芳族環之C₆-C₁₄芳族部分，其視需要經一或多個R⁶或一或多個R⁷取代，如本文中所定義。作為一個具體實例，芳基為C₆-

C₁₀芳基。芳基之實例包括（但不限於）苯基、萘基、蒽基、菲基及二氫苯并呋喃基。「芳基」亦指雙環或三環系統，其中該芳環系統之一個或兩個環分別可為飽和或部分飽和的，且其中若該環系統包括兩個飽和環，則該等飽和環可為稠合或螺環。包含兩個飽和環（其中環為螺環）之芳基環系統之實例包括以下環系統：



【0053】 「芳C1-C6烷基」或「芳基烷基」包含共價連接至烷基之芳基，其中任一者可獨立地視需要經取代或未經取代。芳烷基之實例為(C₆-C₁₀)芳基(C₁-C₆)烷基-，包括（但不限於）苯甲基、苯乙基及萘基甲基。經取代之芳C1-C6烷基之實例為其中烷基經經基烷基取代。

【0054】 「雜環基」或「雜環」基團為具有3至12個原子，例如4至8個原子之環結構，其中一或多個原子係選自由N、O及S組成之群，其中環N原子可氧化成N-O，且環S原子可氧化成SO或SO₂，其餘環原子為碳。雜環基可為單環、雙環、螺環或橋聯環系統。雜環基視需要在一或多個位置處之環碳或環氮上經一或多個R⁶取代，其中R⁶係如關於式I所定義。雜環基亦獨立地視需要在環氮原子上經烷基、芳烷基、烷基羰基取代或在硫上經低碳烷基取代。雜環基之實例包括（但不限於）環氧基、氮雜環丁烷基、氮丙啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、吡咯啶基、吡咯啶酮基、哌啶基、哌啶基、咪唑啶基、噻唑烷基、二噻烷基、三噻烷基、二氧戊環基、噁唑啶基、噁唑啶酮基、十氫喹啉基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、吡啶基、硫代咪啉基、1,1-二氧化硫代咪啉基、咪啉基、氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、氮雜雙環己烷基、氮雜雙環庚烷基、氮雜雙環辛烷基、氮雜雙環壬烷基（例如八氫吡啶基）、氮雜螺庚烷基、二氫-1H,3H,5H-噁唑并[3,4-c]噁唑基、四氫-1'H,3'H-螺[環丙烷-1,2'-吡啶]、六氫-1H-吡啶基、六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]噁吡基、八氫吡啶基、噁氮雜螺壬烷基、噁氮雜螺辛烷基、二氮雜螺壬烷基、噁氮雜雙環庚烷基、4(1H)-氧化六氫吡啶基、1-氧化四氫-2H-噻哌喃基及1,1-二氧化

四氫-2H-噻哌喃基。此術語之範疇特定地排除具有相鄰環形O及/或S原子之化合物。

【0055】 如本文中所使用，術語「雜芳基」係指滿足以下條件之基團：具有5至14個環原子，較佳5、6、9或10個環原子；具有以環狀陣列形式共有的6、10或14個 π 電子；及除碳原子以外，每個環具有一至三個選自由N、O及S組成之群之雜原子。雜芳基之實例包括吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、 $\square$ 呋烷基、 $\square$ 呋烯基、噻啉基、6,7-二氫-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑、呋喃基、呋吡基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡啶烯基、吡啶啉基、吡啶呋基、吡啶基、3H-吡啶基、異苯并呋喃基、異 $\square$ 呋烷基、異吡唑基、異吡啶啉基、異吡啶基、異噻啉基、異噻唑基、異噁唑基、亞甲基二氧基苯基、哌啶基、八氫異噻啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、噻啉基、啡啉基、啡呋基、啡噻呋基、啡噁噻基、啡噁呋基、酞呋基、向日葵基、喋啉基、噻吩基、吡呋基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、噻呋基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基（pyridinyl）、吡啶基（pyridyl）、噻啉基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻啉基、噻啉基、4H-噻呋基、噻啉基、 $\square$ 噻啉基、四氫異噻啉基、四氫噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二呋基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噁基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三呋基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及吡基。「雜芳基」亦指除碳原子以外，每個環具有一至三個選自由N、O及S組成之群的雜原子之雙環系統，其中一個環系統可為飽和或部分飽和的。

【0056】 如本文中所使用，化合物之「有效量」為足以負性地調節或抑制KRas G12D之活性之量。此類量可以單次劑量投予或可根據一種方案投予，由此其為有效的。

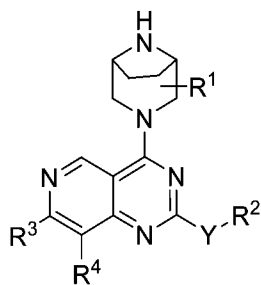
【0057】 如本文中所使用，化合物之「治療有效量」為足以改善或以某種方式減少症狀或停止或逆轉病狀之進程或負性地調節或抑制KRas G12D之活性之量。此類量可以單次劑量投予或可根據一種方案投予，由此其為有效的。

【0058】 如本文中所使用，治療意謂使病狀、病症或疾病之症狀或病理得到改善或以其他方式有利地改變之任何方式。治療亦涵蓋本文中之組成物的任何醫藥用途。

【0059】 如本文中所使用，藉由投予特定醫藥組成物來改善特定病症之症狀係指可歸因於組成物之給藥或與組成物之給藥有關的任何減輕，無論永久性、臨時性、持續性或暫時性。

化合物

【0060】 在本發明之一個態樣中，提供由式（I）表示之化合物：



式（I）

【0061】 或其醫藥學上可接受之鹽：

【0062】 其中：

【0063】 R¹為氫、羥基、鹵素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羥基烷基、HC(=O)-、-CO₂R⁵、-CO₂N(R⁵)₂或5-6員雜芳基；

【0064】 Y為一鍵、O或NR⁵；

第11頁，共 864 頁(發明說明書)

【0065】 R^2 為氫、 $-N(R^5)_2$ 、雜環基、C1-C6烷基、-L-雜環基、-L-芳基、-L-雜芳基、-L-環烷基、 $-L-N(R^5)_2$ 、 $-L-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-L-C(O)N(R^5)_2$ 、-L-C1-C6鹵烷基、 $-L-OR^5$ 、 $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$ 、 $-L-NR^5C(O)-$ 芳基、-L-COOH或 $-LC(=O)OC1-C6$ 烷基，其中雜環基及 $-L-NR^5C(O)-$ 芳基之芳基部分及-L-雜環基之雜環基部分及-L-環烷基之環烷基部分可視需要經一或多個 R^6 取代，且其中-L-芳基及-L-雜芳基之芳基或雜芳基可視需要經一或多個 R^7 取代；

【0066】 各L獨立地為視需要經羥基、C1-C4羥基烷基或雜芳基取代之C1-C4伸烷基；

【0067】 R^3 為芳基或雜芳基，其中芳基或雜芳基視需要經一或多個 R^8 取代；

【0068】 R^4 為氫、鹵素或C1-C3烷基；

【0069】 各 R^5 獨立地為氫或C1-C3烷基；

【0070】 各 R^6 獨立地為鹵素、羥基、C1-C3羥基烷基、C1-C3烷基、C1-C3鹵烷基、C1-C3烷氧基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基 SO_2F 、 $-NHC(O)$ 苯基、 $-NHC(O)$ 苯基 SO_2F 、經C1-C3烷基取代之吡啶基、芳C1-C3烷基-、第三丁基二甲基矽氧基 CH_2- 、 $-N(R^5)_2$ 、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-、(C1-C3烷基) $C(=O)$ 、側氧基、(C1-C3鹵烷基) $C(=O)-$ 、 $-SO_2F$ 、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷氧基、 $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C1-C6$ 烷基、 $-CH_2$ (吡啶基)、 $-CH_2NHSO_2C1-C6$ 烷基、 $-CH_2OC(O)$ 雜環基、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基(C1-C3烷基) $N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基或 $-OC(O)$ 雜環基、 $-CH_2$ 雜環基，其中 $-NHC(O)$ 苯基或 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基之苯基視需要經 $-C(O)H$ 或 OH 取代且其中 $-CH_2$ 雜環基之雜環基視需要經側氧基取代；

【0071】 Q為一鍵或O；

【0072】 各 R^7 獨立地為鹵素、羥基、 $HC(=O)-$ 、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、C1-C4羥基烷基或 $-N(R^5)_2$ ；及

【0073】 各 R^8 獨立地為鹵素、氰基、羥基、C1-C4烷基、 $-S-C1-C3$ 烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羥基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3鹵烷基、 $-O-C1-C3$ 鹵烷基、 $-S-C1-C3$ 鹵烷基、C1-C3烷氧基、羥基C1-C3烷基、 $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C3-C4$ 炔基 $(NR^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、氘C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)鹵基C1-C3烷基-或C3-C6環烷基，其中該C3-C6環烷基視需要經鹵素或C1-C3烷基取代。

【0074】 在式(I)化合物之一個具體實例中， R^1 為鹵素、羥基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羥基烷基、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 或 $-CO_2N(R^5)_2$ 。

【0075】 在某些具體實例中， R^1 為氫。

【0076】 在某些具體實例中， R^1 為羥基。

【0077】 在其他具體實例中， R^1 為 $-CO_2R^5$ 。在某些具體實例中， R^5 為氫。在其他具體實例中， R^5 為C1-C3烷基。

【0078】 在另一具體實例中， R^1 為 $-C(O)_2N(R^5)_2$ 。在某些具體實例中，各 R^5 為氫，各 R^5 為獨立選擇之C1-C3烷基，或一個 R^5 為氫且第二個 R^5 為C1-C3烷基。

【0079】 在一個具體實例中，Y為一鍵。

【0080】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為一鍵且 R^2 為氫、 $-N(R^5)_2$ 或視需要經一或多個 R^6 取代之雜環基。

【0081】 在某些具體實例中， R^2 為 $-N(R^5)_2$ 。在一個具體實例中，各 R^5 為氫。在一個具體實例中，各 R^5 為獨立選擇之C1-C3烷基。在一個具體實例中，一個 R^5 為氫且第二個 R^5 為C1-C3烷基。在某些具體實例中，Y為一鍵且 R^2 為 $-N(R^5)_2$ 。

【0082】 在其他具體實例中， R^2 為雜環基。在一個具體實例中， R^2 為雜環基且雜環基為氮雜環丁烷基、吡咯啉基、1,1-二氧化四氫-2H-噻哌喃或1,6 λ^2 -二氮

雜螺[3.3]庚烷基。在某些具體實例中，Y為一鍵且R²為雜環基。

【0083】 在某些具體實例中，雜環基為經一個R⁶取代之氮雜環丁烷基。在某些具體實例中，雜環基為經一個R⁶取代之氮雜環丁烷基，其中R⁶為羥基、羥基烷基或-N(R⁵)₂。在某些具體實例中，雜環基為經兩個獨立地選自-N(R⁵)₂及C1-C3烷基之R⁶基團取代之氮雜環丁烷基。在某些具體實例中，Y為一鍵且雜環基為經一個R⁶取代之氮雜環丁烷基，其中R⁶為羥基、羥基烷基或-N(R⁵)₂。在某些具體實例中，Y為一鍵且雜環基為經兩個獨立地選自-N(R⁵)₂及C1-C3烷基之R⁶基團取代之氮雜環丁烷基。

【0084】 在一個具體實例中，Y為O。

【0085】 在一個具體實例中，Y為O且R²為C1-C6烷基、視需要經一或多個R⁶取代之-L-雜環基、-L-雜芳基（其中雜芳基部分視需要經一或多個R⁷取代）、-L-芳基（其中芳基部分視需要經一或多個R⁷取代）、-L-環烷基（其中環烷基部分視需要經一或多個R⁶取代）、-L-N(R⁵)₂、-L-NC(=NH)-NH₂、-L-C(O)N(R⁵)₂、-L-C1-C6鹵烷基、-L-COR⁵、-L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵、-L-NR⁵C(O)-芳基。

【0086】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為C1-C6烷基。在某些具體實例中，C1-C6烷基為甲基、乙基、異丙基或異丁基。

【0087】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為視需要經一或多個R⁶取代之-L-雜環基。

【0088】 在一個具體實例中，Y為O且R²為雜環基，其中雜環基為視需要經兩個鹵素取代之四氫吡喃基。在某一具體實例中，兩個鹵素皆為氟。

【0089】 在另一具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基（其中L為亞甲基且雜環基為六氫-1H-吡喃基）、六氫-3H-吡喃-3-酮、六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡基、八氫吲哚基、4(1H)-氧化六氫吡喃、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、吡咯啉-2-酮、氧雜環丁烷基、哌啉基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、咪啉基、氧雜-5-氮雜

雙環[2.2.1]庚-5-基、噻哌喃基、6-氧雜-2 λ^2 -氮雜螺[3.4]辛烷基、7-氧雜-2 λ^2 -氮雜螺[3.5]壬烷基、2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛基]、(2S)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基或四氫呋喃基。

【0090】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基，其中L為亞甲基且雜環基為六氫-1*H*-吡喃基。

【0091】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基，其中L為亞甲基且雜環基為視需要經一個R⁶取代之六氫-1*H*-吡喃基，其中R⁶為鹵素、羥基、羥基烷基、C1-C3鹵烷基、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、苯基、第三丁基二甲基矽氧基CH₂-或吡啶基，其中吡啶基視需要經C1-C3烷基取代。在一個具體實例中，C1-C3鹵烷基為氯甲基。在另一具體實例中，吡啶基經C1-C3烷基取代。在其他具體實例中，六氫-1*H*-吡喃基經兩個R⁶基團取代，其中各R⁶為獨立選擇之C1-C3烷基。在某些具體實例中，雜環基為未經取代之六氫-1*H*-吡喃基。

【0092】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基，其中L為亞甲基且雜環基為經一個R⁶取代之氮雜環丁烷基，其中R⁶為C1-C3烷基。

【0093】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基，其中L為亞甲基且雜環基為經一個R⁶取代之吡咯啶基，其中R⁶為C1-C3羥基烷基、C1-C3鹵烷基、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、C1-C3芳烷基或-Q-苯基，其中Q為O，及-NHC(O)苯基。在一個具體實例中，-Q-苯基之苯基經SO₂F取代。在另一具體實例中，-NHC(O)苯基之苯基經SO₂F取代。在一個具體實例中，C1-C3芳烷基為苯甲基。

【0094】 在其他具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基，其中L為亞甲基且吡咯啶基經兩個R⁶基團取代，其中一個R⁶為C1-C3烷基且另一個R⁶為C1-C3烷氧基或鹵素。

【0095】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基，其中L為亞甲基且雜環基為經一個R⁶取代之吡咯啶-2-酮，其中R⁶為C1-C3烷基。

【0096】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基，其中L為亞甲基且雜環基為經一個R⁶取代之哌啶基，其中R⁶為乙醯基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷氧基或-C(O)CH₂Cl。

【0097】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜環基，其中L為亞甲基且雜環基為(2S)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基。

【0098】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O，R²為-L-雜環基，其中L為仲乙基或仲丙基且雜環基為咪啉基或氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基。

【0099】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中雜芳基部分視需要經一或多個R⁷取代。在某些具體實例中，L為仲乙基且雜芳基為苯并咪唑基，視需要經一或多個R⁷取代。在一個具體實例中，R⁷為C1-C4烷基。

【0100】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基。

【0101】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中L為亞甲基或仲乙基。在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中L為亞甲基或仲乙基且雜芳基為吡啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基、4,5,6,7-四氫-1H-吡啶基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基或嘧啶基。

【0102】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中雜芳基為經一個R⁷取代之吡啶基。在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中雜芳基為經一個R⁷取代之吡啶基，其中R⁷為鹵素、C1-C4鹵烷基、C1-C4羥基烷基、C1-C4烷基、-N(R⁵)₂或C1-C4烷氧基。

【0103】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中L為亞甲基或仲乙基且雜芳基為經一個R⁷取代之吡唑基。在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中L為亞甲基或仲乙基且雜芳基為經一個R⁷取代之吡唑基，其中R⁷為鹵素、C1-C4鹵烷基、C1-C4羥基烷基、C1-C4烷基、烷氧基或-N(R⁵)₂。

【0104】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中L為亞甲基或伸乙基且雜芳基為經一個R⁷取代之咪唑基。在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中L為亞甲基或伸乙基且雜芳基為經一個R⁷取代之咪唑基，其中R⁷為C1-C4烷基、C1-C4鹵烷基或C1-C4羥基烷基。

【0105】 在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中L為亞甲基或伸乙基且雜芳基為經一個R⁷取代之三唑基。在某些具體實例中，Y為O且R²為-L-雜芳基，其中L為亞甲基或伸乙基且雜芳基為經一個R⁷取代之三唑基，其中R⁷為C1-C4烷基。

【0106】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-芳基，其中芳基部分視需要經一或多個R⁷取代。在某些具體實例中，L為伸乙基且芳基為苯基。在一個具體實例中，苯基經一個R⁷取代。在一個具體實例中，苯基經一個R⁷取代，其中R⁷為鹵素。在一個具體實例中，苯基經兩個R⁷基團取代。在一個具體實例中，苯基經兩個R⁷基團取代。在一個具體實例中，苯基經兩個R⁷基團取代，其中一個R⁷為羥基且一個R⁷為HC(=O)-。

【0107】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-環烷基，其中環烷基部分視需要經一或多個R⁶取代。在一個具體實例中，L為亞甲基。在一個具體實例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在某些具體實例中，環丙基及環戊基各自經一個R⁶取代。在某些具體實例中，環丙基及環戊基各自經一個R⁶取代，其中R⁶為鹵烷基。在某些具體實例中，環丁基及環己基各自經兩個R⁶基團取代。在某些具體實例中，環丁基及環己基各自經兩個R⁶基團取代，其中各R⁶基團為鹵素。

【0108】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-N(R⁵)₂。在某些具體實例中，L為伸乙基。在某些具體實例中，R⁵為C1-C3烷基。

【0109】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-NC(=NH)-

NH₂。在某些具體實例中，L為伸乙基或伸丙基。

【0110】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-C(O)N(R⁵)₂。在某些具體實例中，L為伸乙基且各R⁵為C1-C3烷基。

【0111】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-C1-C6鹵烷基。在某些具體實例中，L為亞甲基。在某些具體實例中，鹵烷基為1,1,3,3-四氟丙烷基或三氟甲基。在其他具體實例中，L為伸乙基或伸丙基且鹵烷基為三氟甲基。

【0112】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-COR⁵。在某些具體實例中，L為伸丙基且R⁵為氫或C1-C3烷基。在某些具體實例中，L為經羥基、羥基烷基或雜芳基取代之伸丙基且R⁵為氫或C1-C3烷基。在一個具體實例中，雜芳基為吡啶基。

【0113】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵。在某些具體實例中，L為亞甲基，各R⁵獨立地為氫或C1-C3烷基，且n為一或二。

【0114】 在式(I)化合物之一個具體實例中，Y為O且R²為-L-NR⁵C(O)-芳基。在某些具體實例中，L為亞甲基，R⁵為氫。在一個具體實例中，芳基為苯基。在一個具體實例中，苯基經一個R⁶取代，其中R⁶為-SO₂F。

【0115】 在式(I)化合物之一個具體實例中，R³為視需要經一或多個R⁸取代之芳基。在某些具體實例中，芳基選自由以下組成之群：苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基及2,3-二氫-1H-茚基，其中各自視需要經一或多個R⁸取代。

【0116】 在一個具體實例中，芳基為經一或多個R⁸基團取代之苯基。在一個具體實例中，芳基為經一或多個獨立地選自鹵素、C1-C3鹵烷基及-O-C1-C3鹵烷基之R⁸基團取代之苯基。在某些具體實例中，苯基經兩個R⁸基團取代。在某些具體實例中，苯基經兩個R⁸基團取代，其中兩個R⁸基團為兩個獨立選擇之C1-C3

鹵烷基，或-O-C1-C3鹵烷基及鹵素。

【0117】 在一個具體實例中，芳基為視需要經一或多個 R^8 取代之2,3-二氫-1H-茚基。在一個具體實例中，芳基為視需要經一個 R^8 取代之2,3-二氫-1H-茚基。在一個具體實例中， R^8 為C1-C烷基。

【0118】 在一個具體實例中，芳基為經一或多個 R^8 基團取代之萘基。在一個具體實例中，芳基為經一或多個獨立地選自以下之 R^8 基團取代之萘基：鹵素、氰基、羥基、C1-C3烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羥基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3鹵烷基及-O-C1-C3鹵烷基。

【0119】 在一個具體實例中，芳基為經羥基取代之萘基。在一個具體實例中，芳基為經鹵素取代之萘基。在某些具體實例中，鹵素為氯、氟或溴。在其他具體實例中，鹵素為氯。

【0120】 在一個具體實例中，芳基為經C1-C3烷基取代之萘基，其中C1-C3烷基為甲基或乙基。

【0121】 在一個具體實例中，芳基為經C2-C4烯基取代之萘基。在某些具體實例中，C2-C4烯基為丙-2-烯基。

【0122】 在一個具體實例中，芳基為經C2-C4炔基取代之萘基。在某些具體實例中，C2-C4炔基為乙炔或丙-2-炔基。

【0123】 在一個具體實例中，芳基為經一個或兩個 R^8 取代之萘基，其中各 R^8 為鹵素、氰基、羥基C1-C3烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羥基炔基、C1-C3氰基烷基或三唑基。在一個具體實例中，芳基為經兩個獨立地選自以下之 R^8 基團取代之萘基：鹵素、羥基、C1-C3烷基及C2-C4炔基。

【0124】 在式(I)化合物之一個具體實例中， R^3 為視需要經一或多個 R^8 取代之雜芳基。在一個具體實例中，雜芳基為視需要經一或多個 R^8 取代之異喹啉基、吡啶基或苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。在一個具體實例中，雜芳基為視需

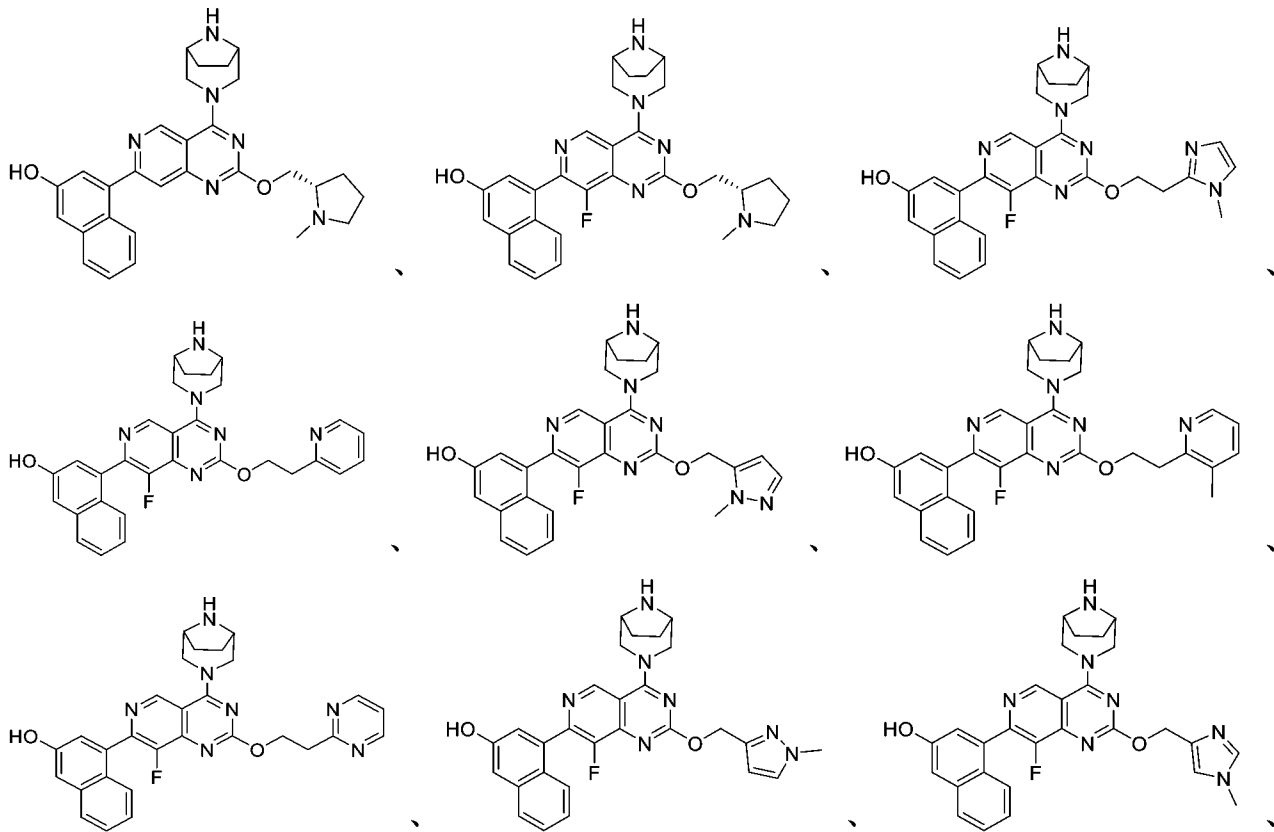
要經一或多個 R^8 取代之吡啶基。在一個具體實例中，雜芳基為視需要經C1-C3烷基取代之吡啶基。在其他具體實例中，雜芳基為視需要經一或多個 R^8 取代之異噻啉基。在其他具體實例中，雜芳基為視需要經鹵素或C2-C4炔基取代之異噻啉基。在某些具體實例中，雜芳基為視需要經兩個 R^8 基團取代之苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。在某些具體實例中，雜芳基為視需要經兩個 R^8 基團取代之苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基，其中各 R^8 基團為獨立選擇之鹵素。在一個具體實例中，兩個鹵素為鄰-二氟取代。

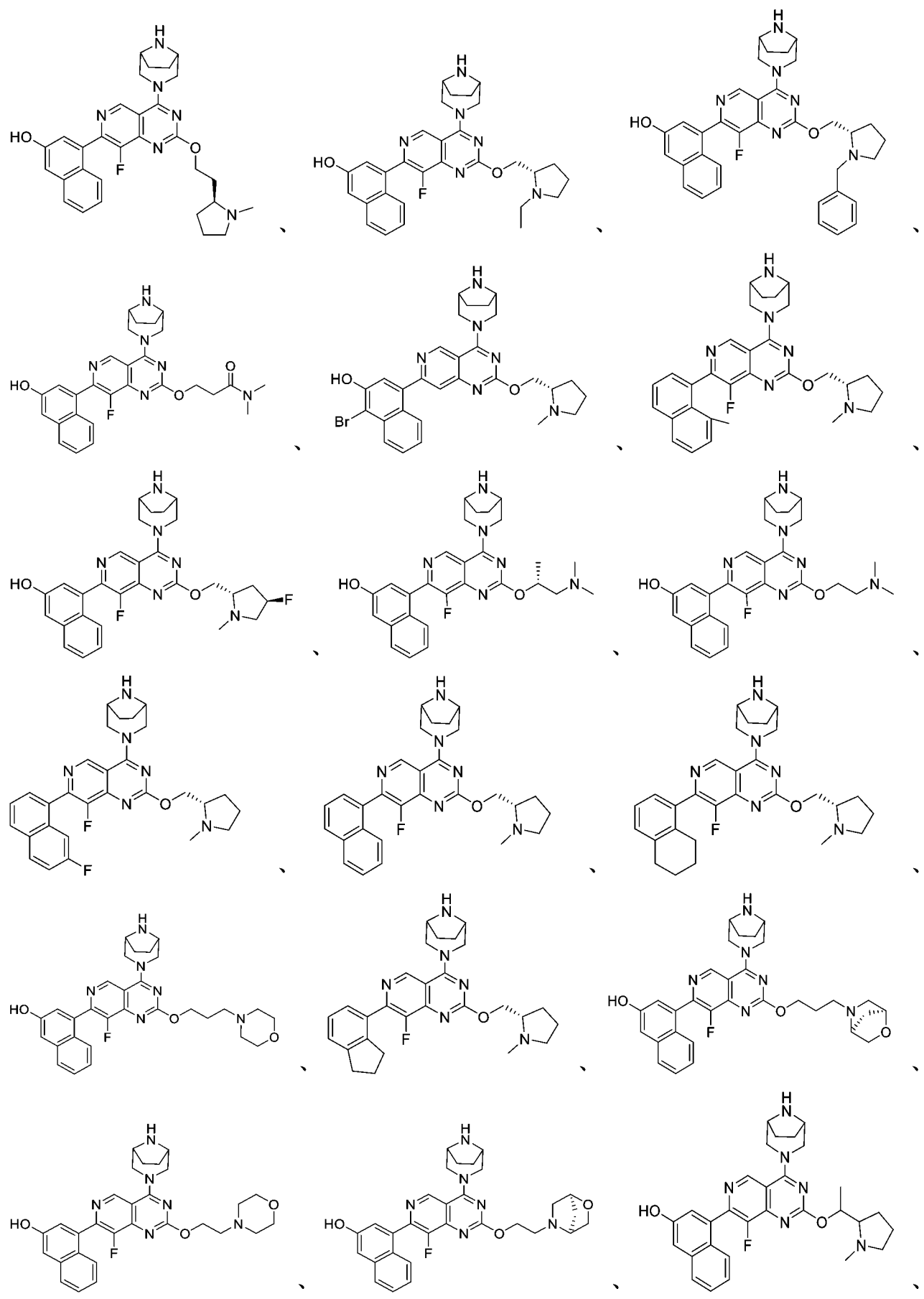
【0125】 在式(I)化合物之一個具體實例中， R^4 為氫。

【0126】 在式(I)化合物之一個具體實例中， R^4 為鹵素。在一個具體實例中， R^4 為氟。在一個具體實例中， R^4 為氯。

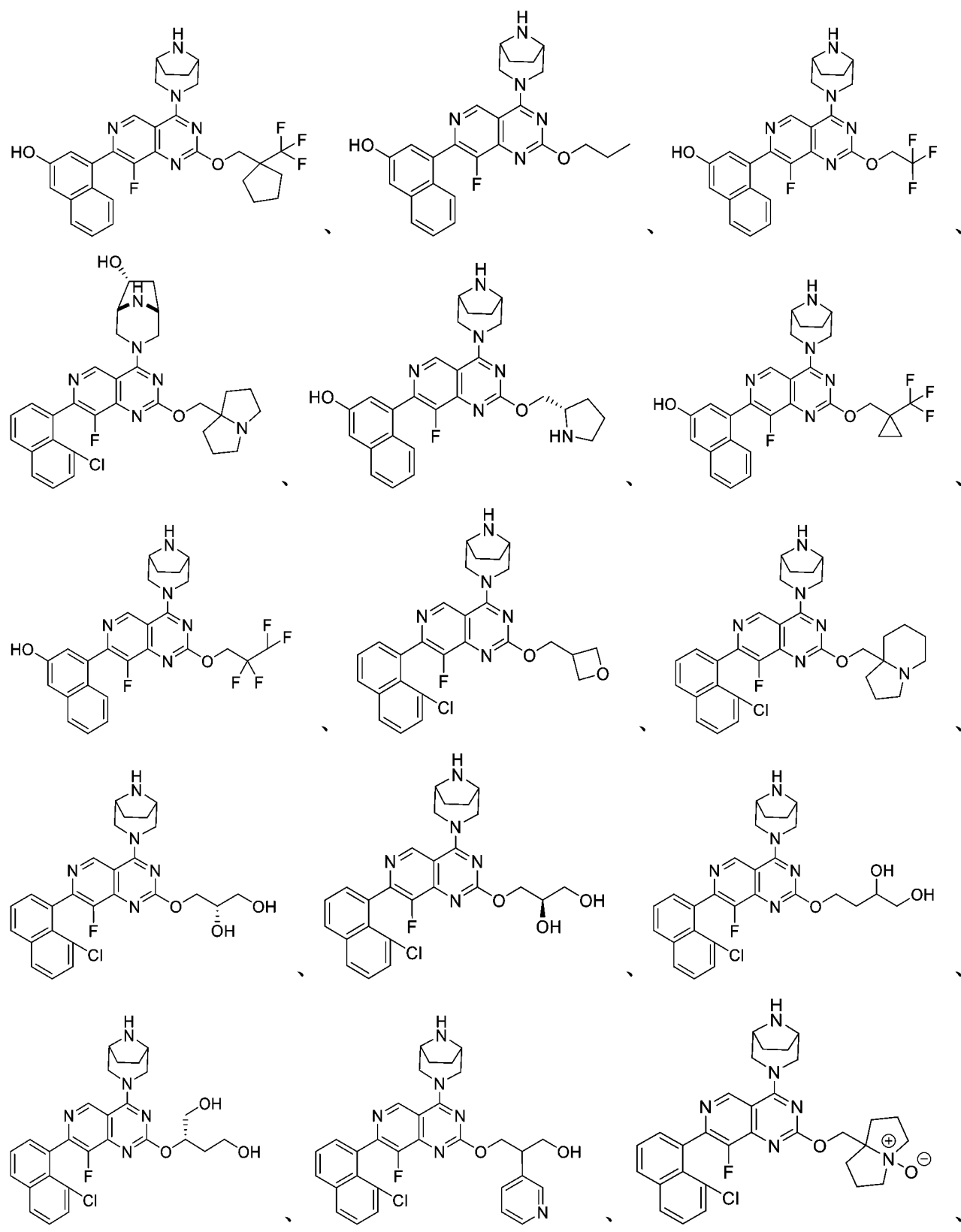
【0127】 在式(I)化合物之一個具體實例中， R^4 為C1-C3烷基。在一個具體實例中， R^4 為甲基。

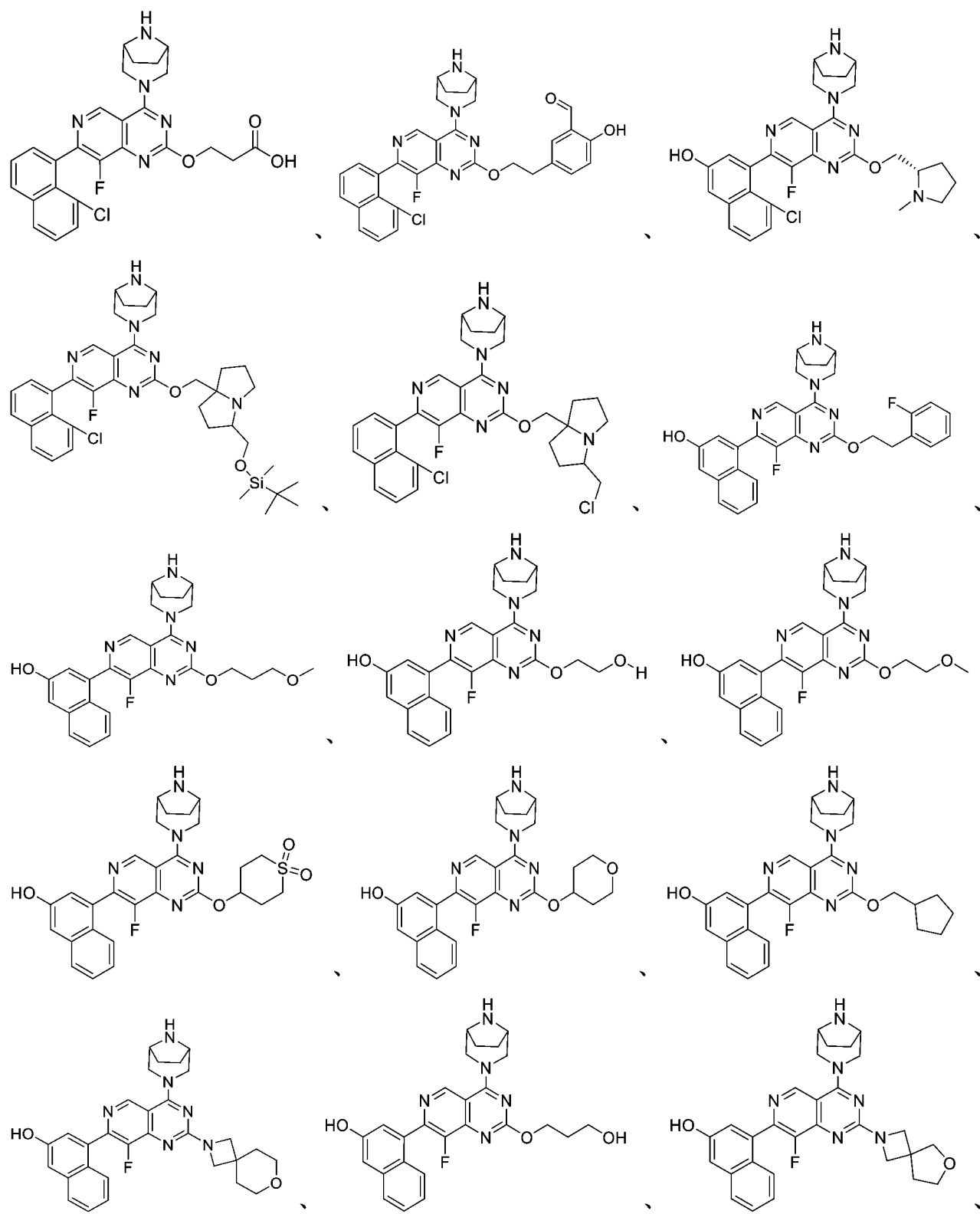
式(I)化合物之非限制性實例係選自由以下組成之群：

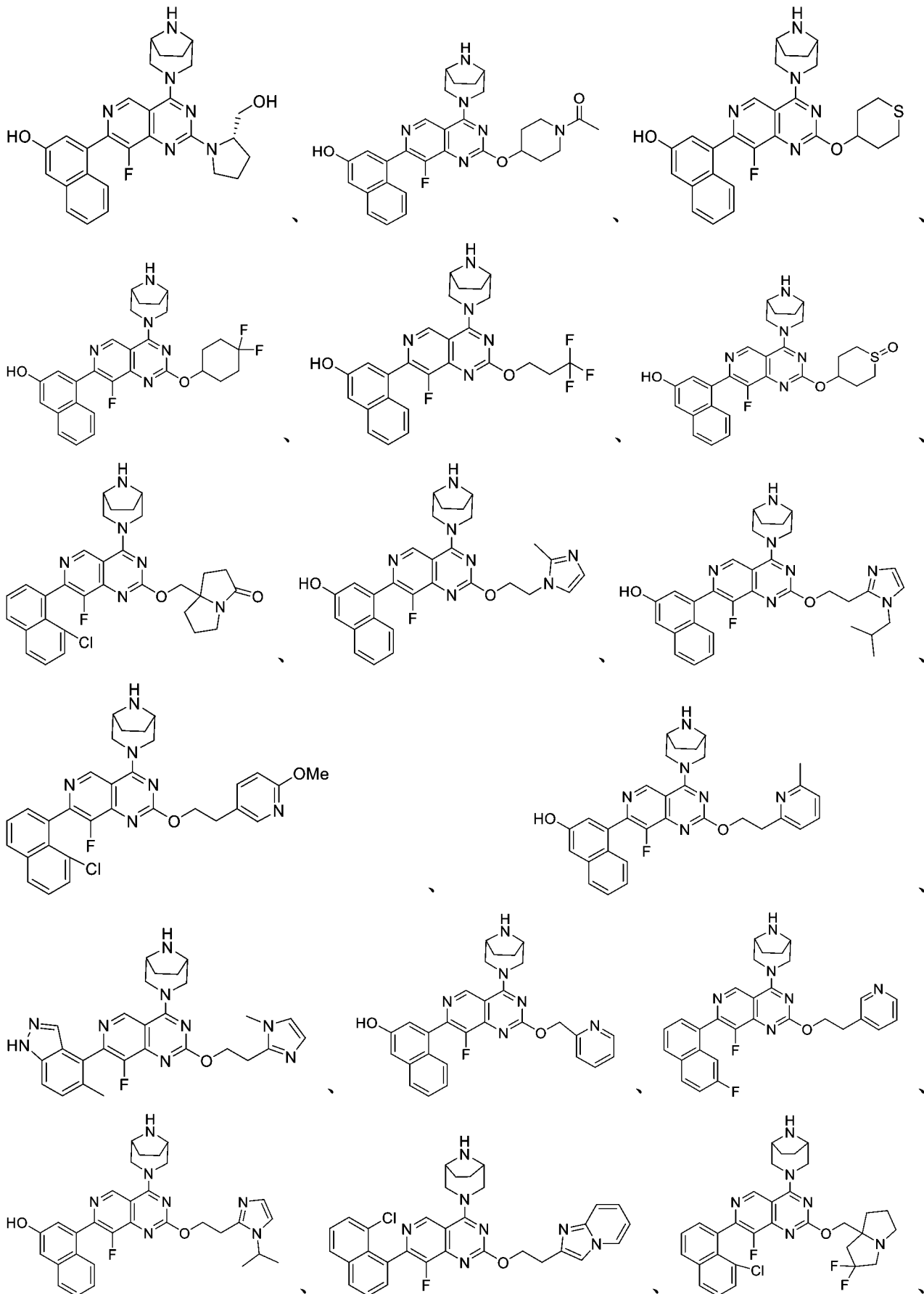


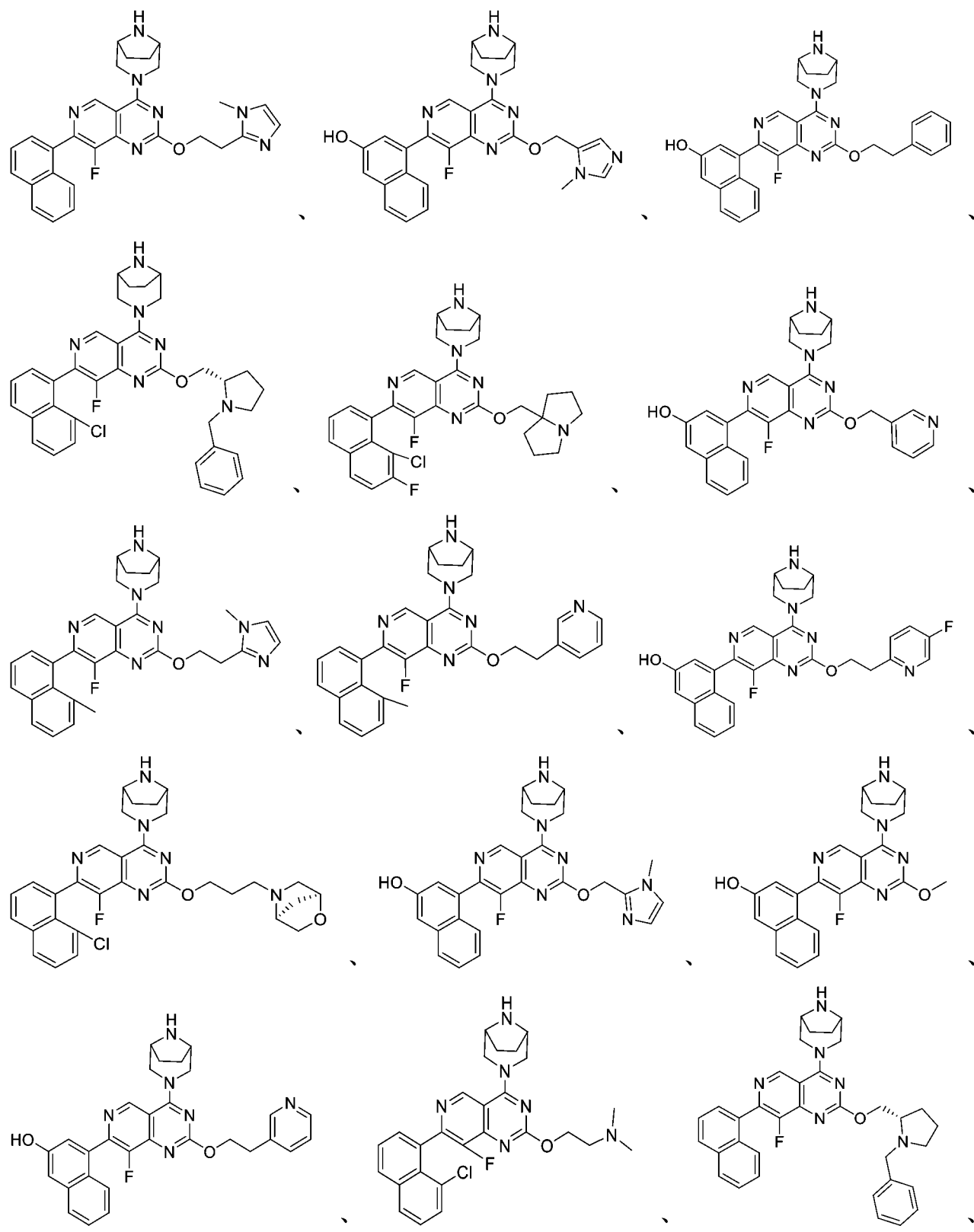


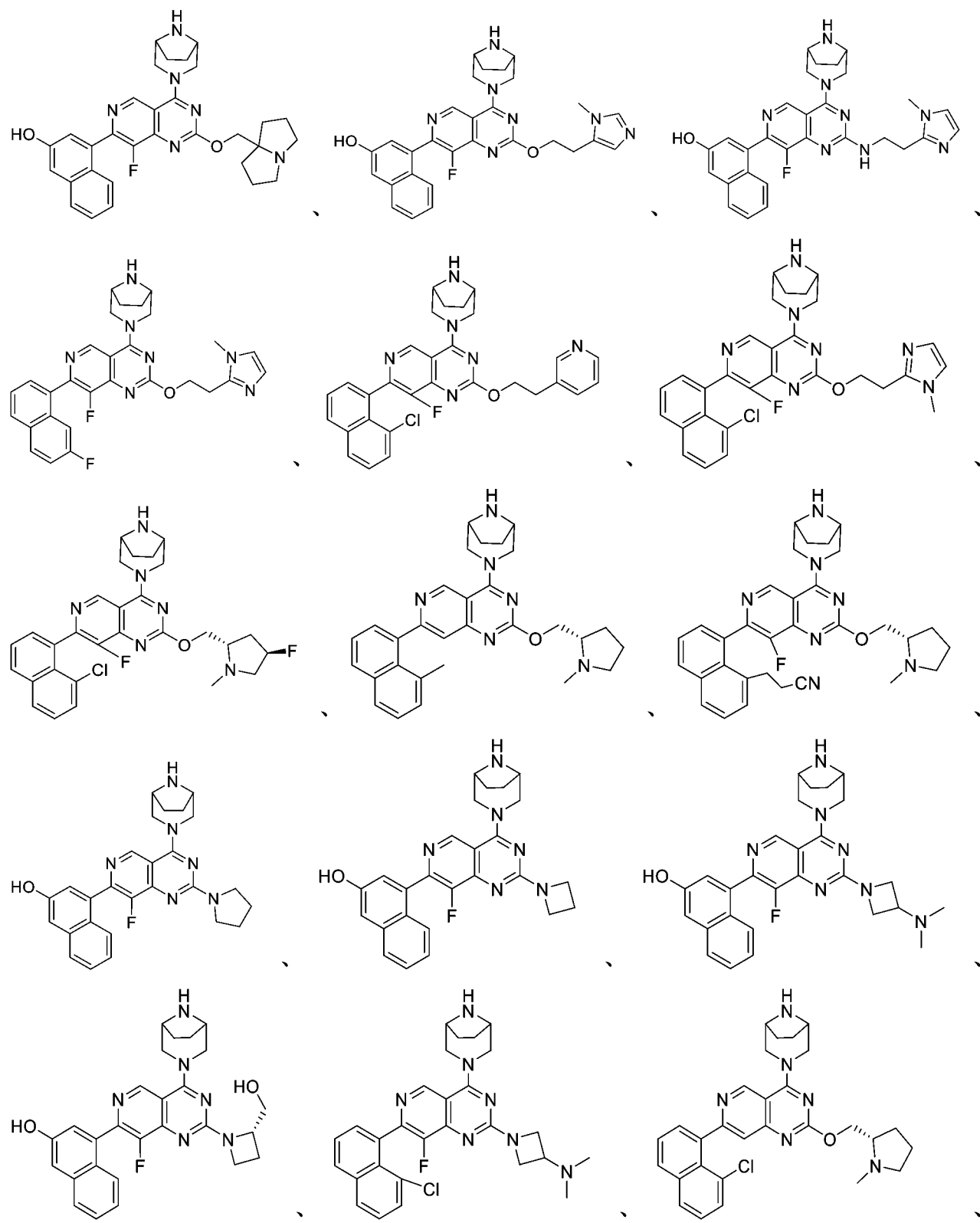


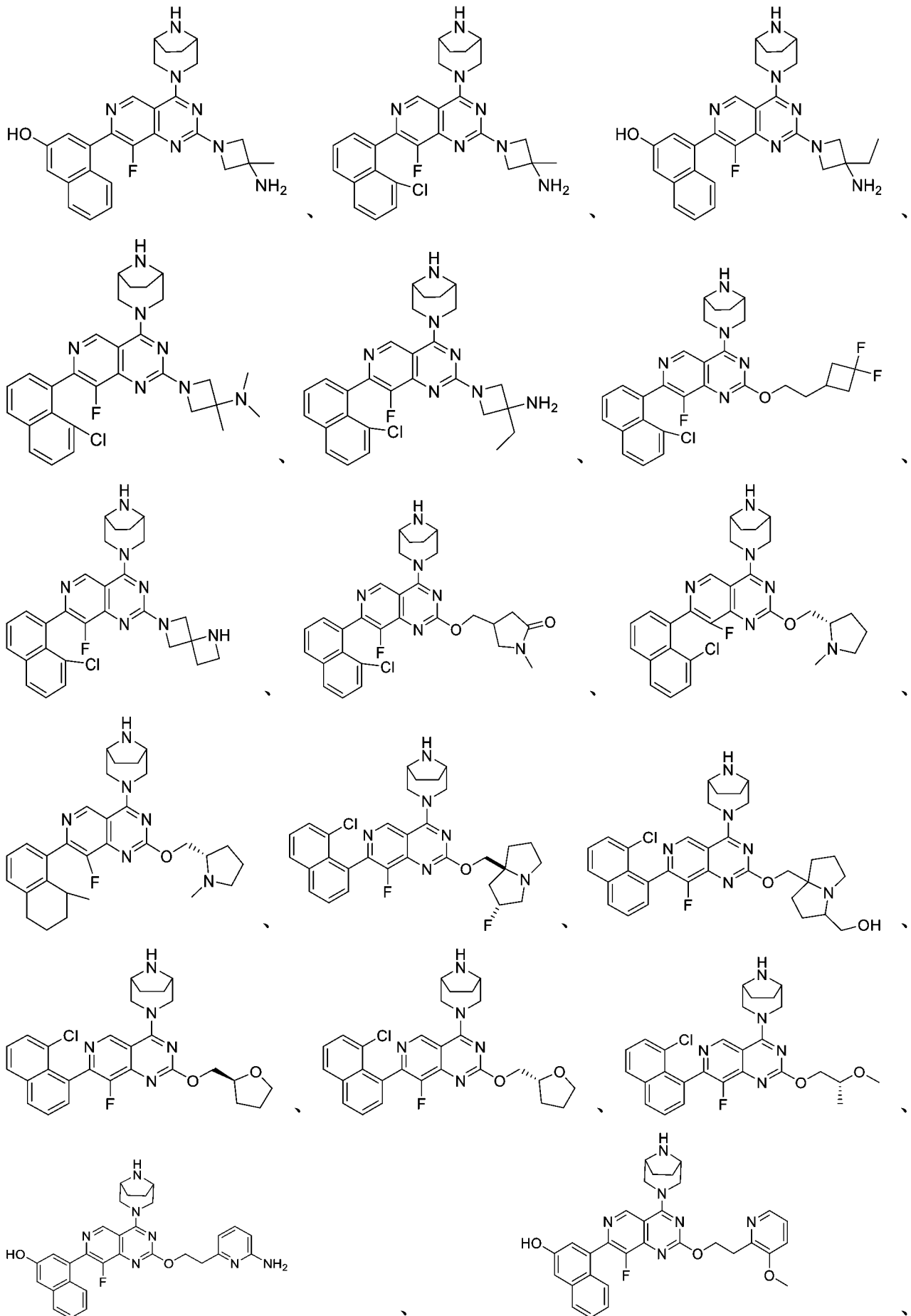


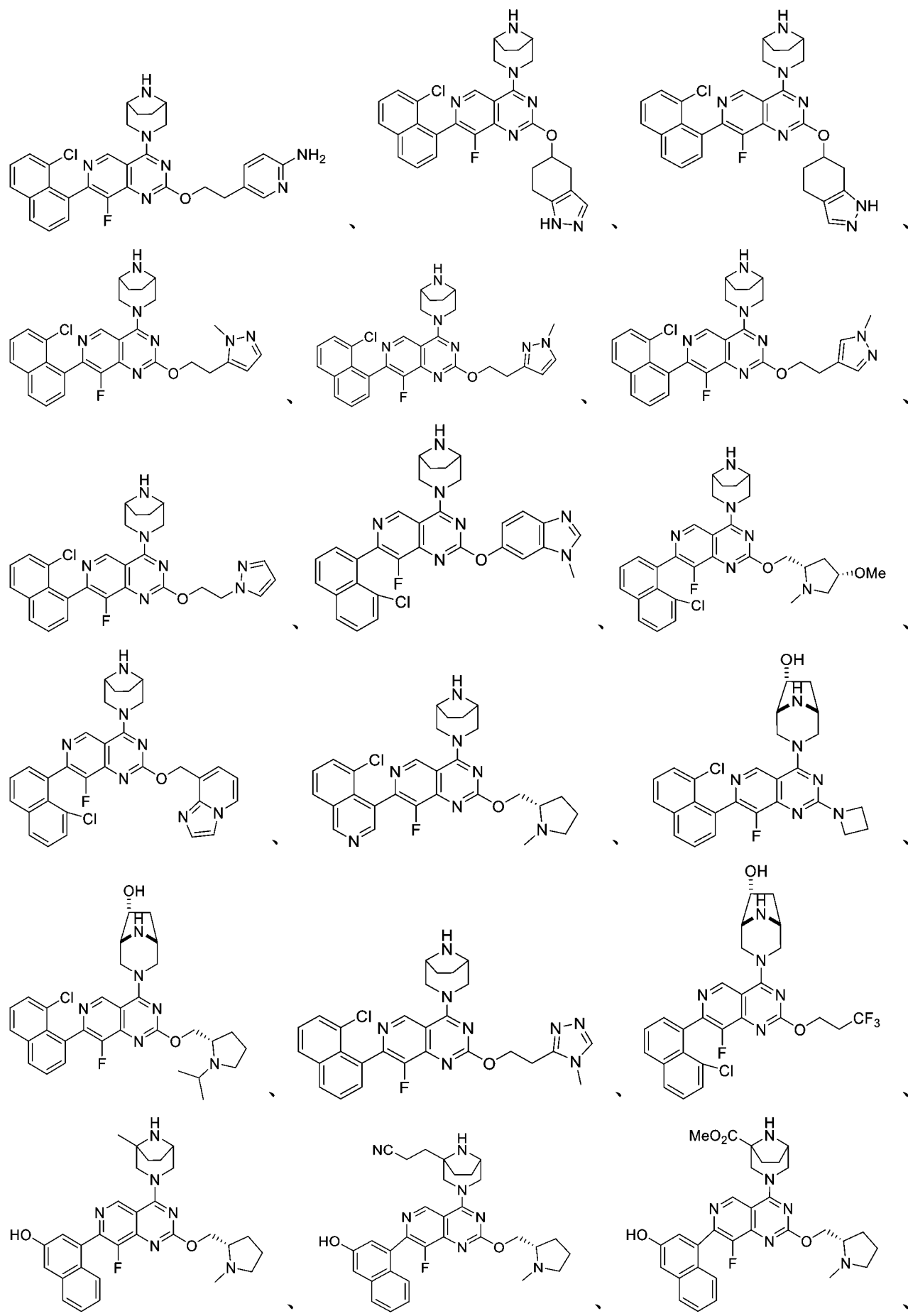


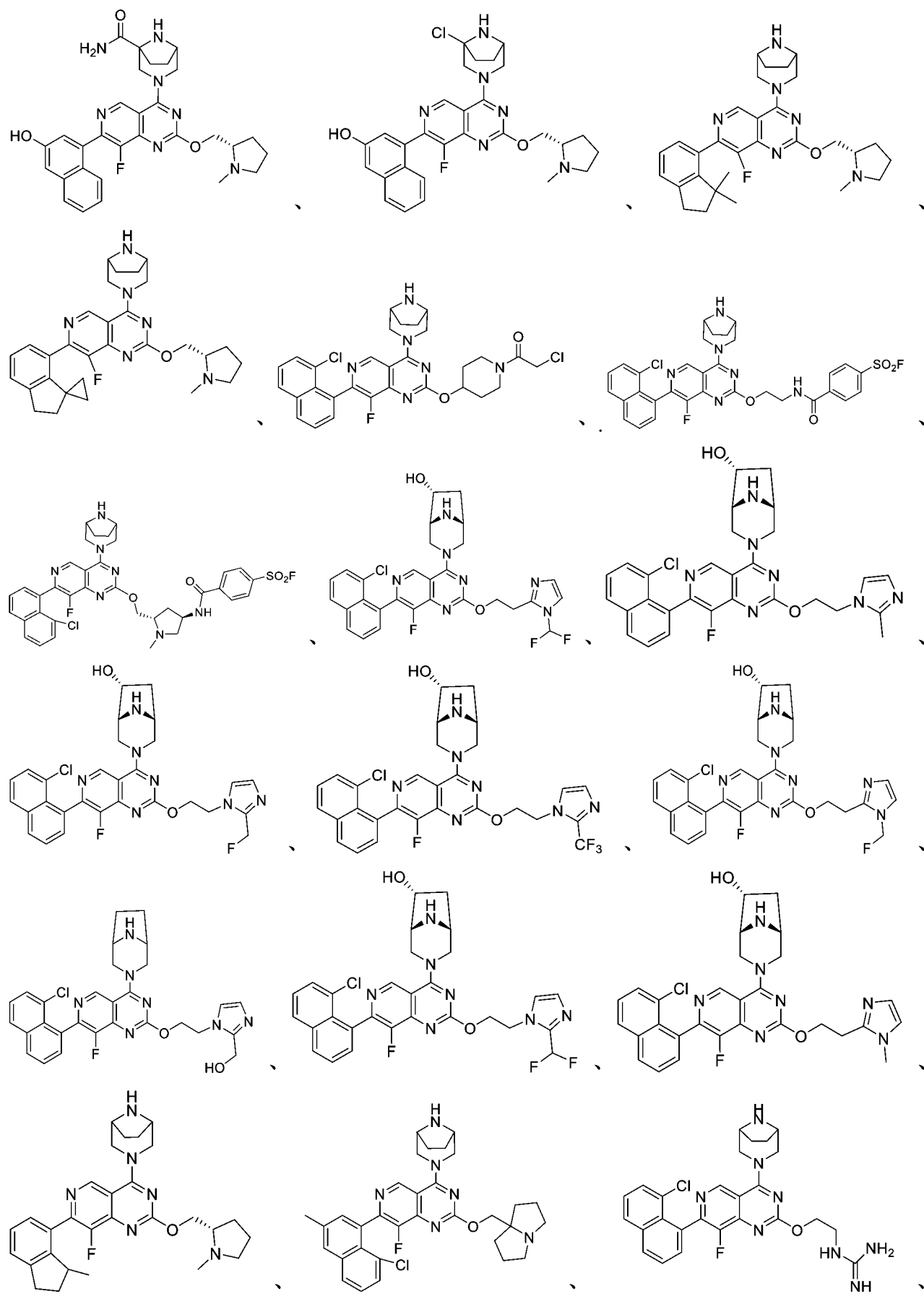


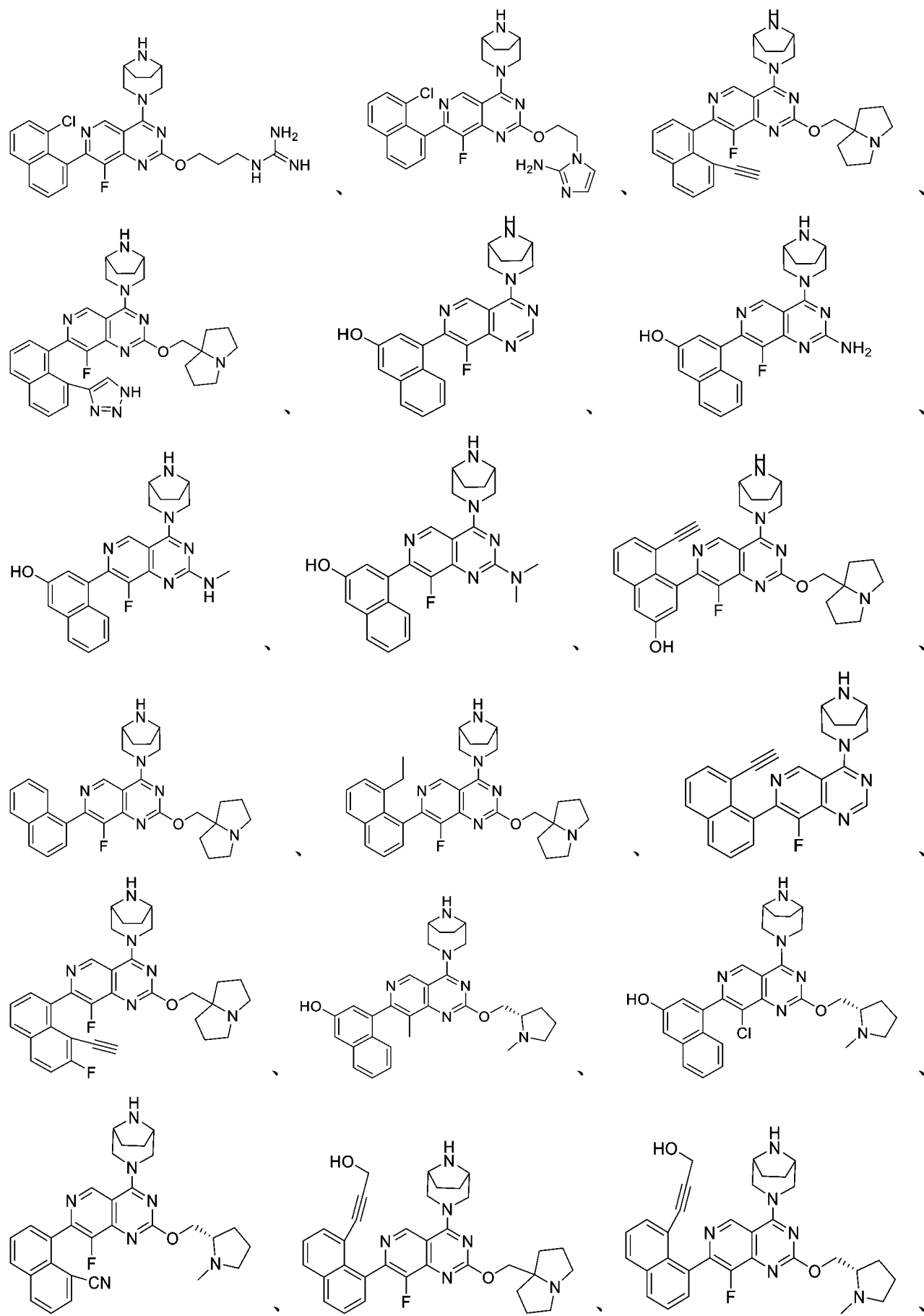


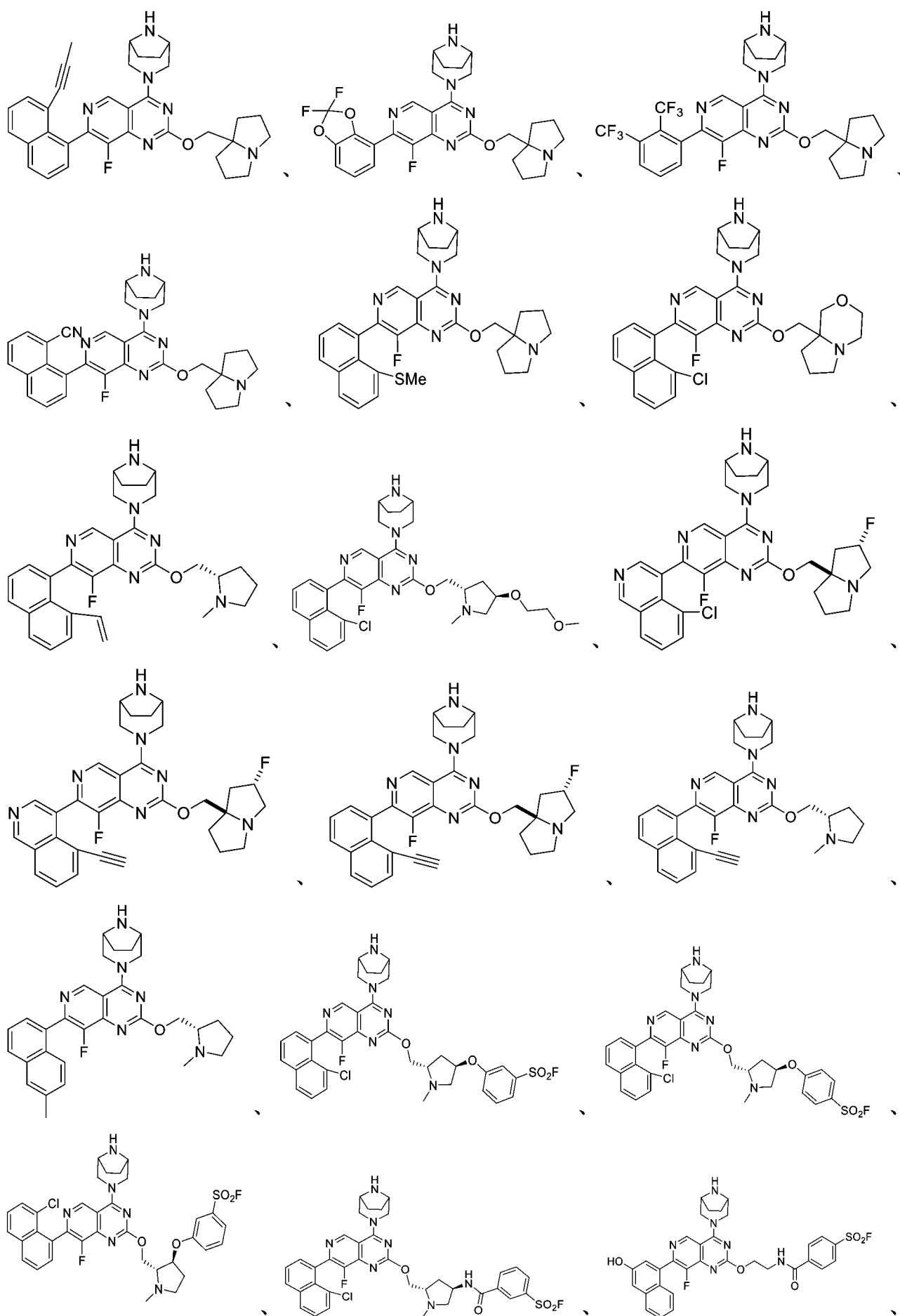


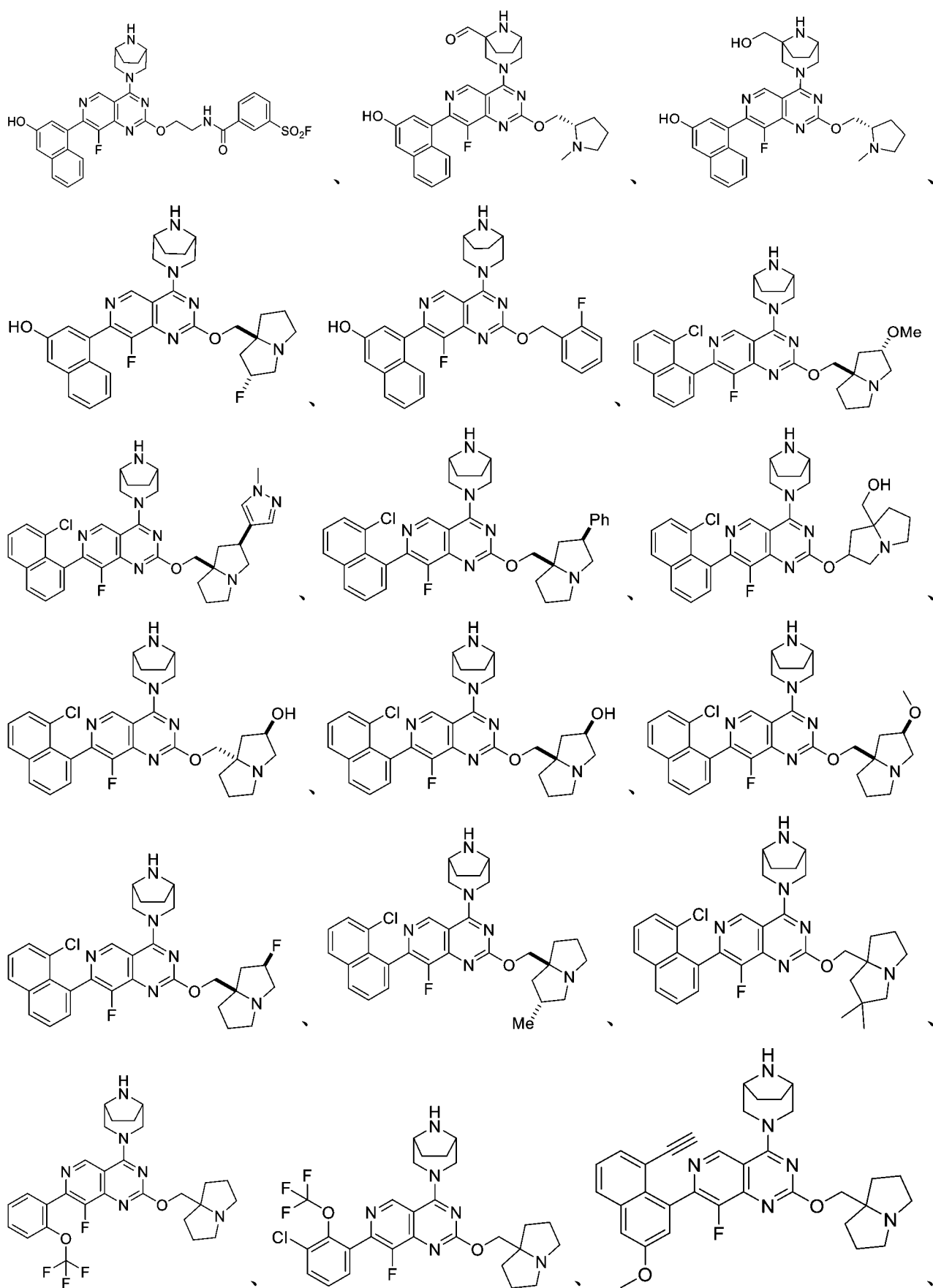


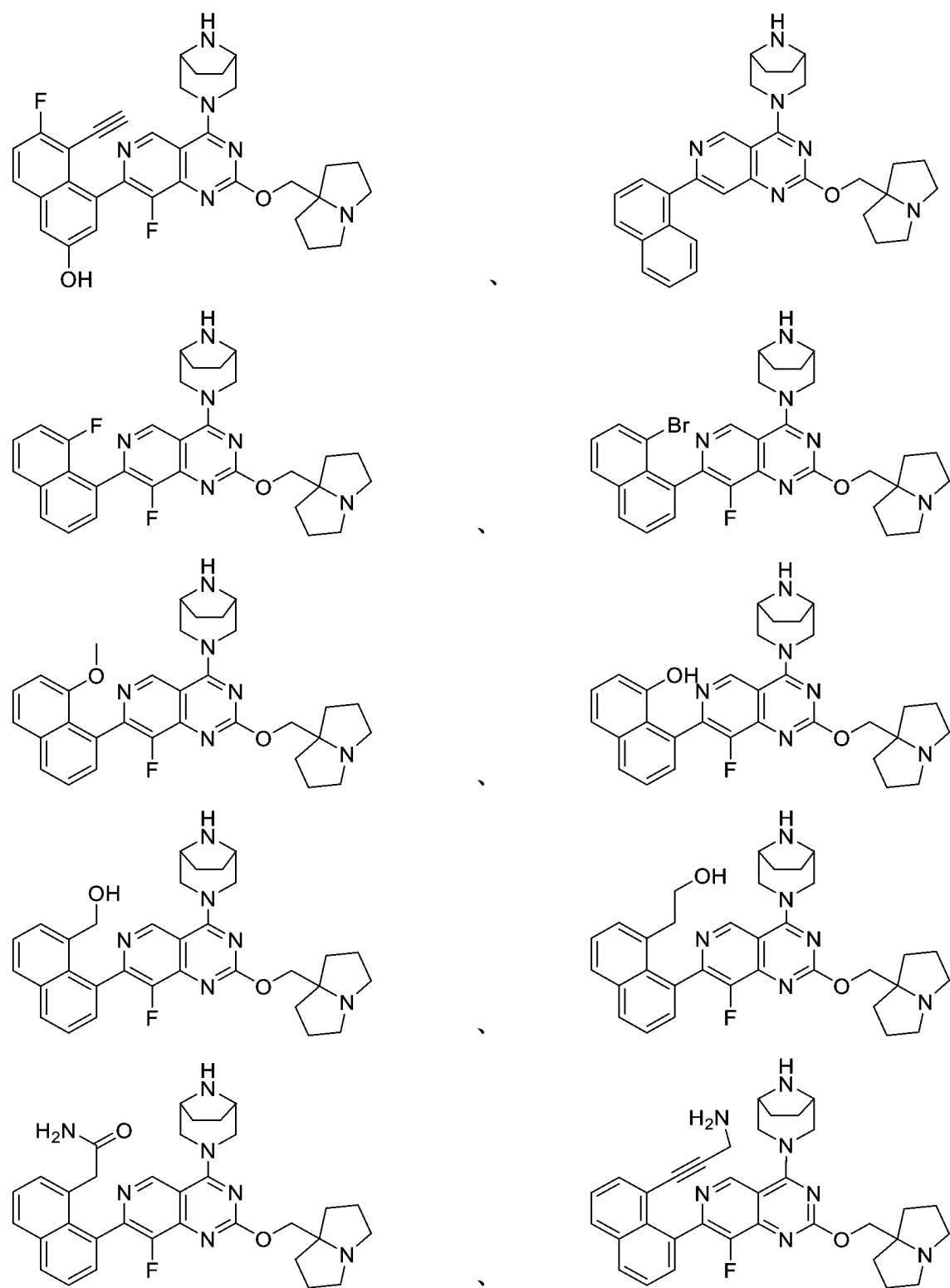


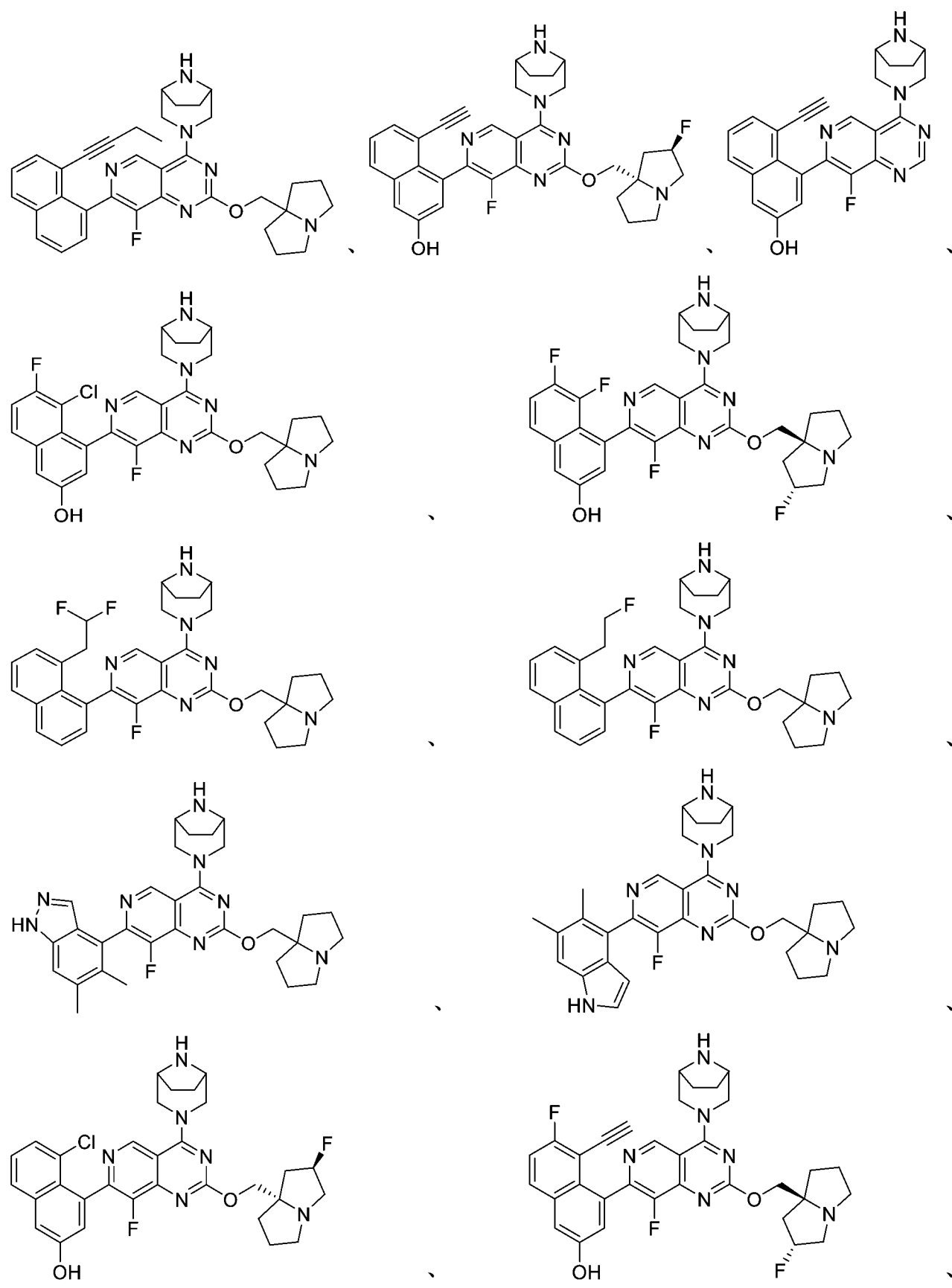




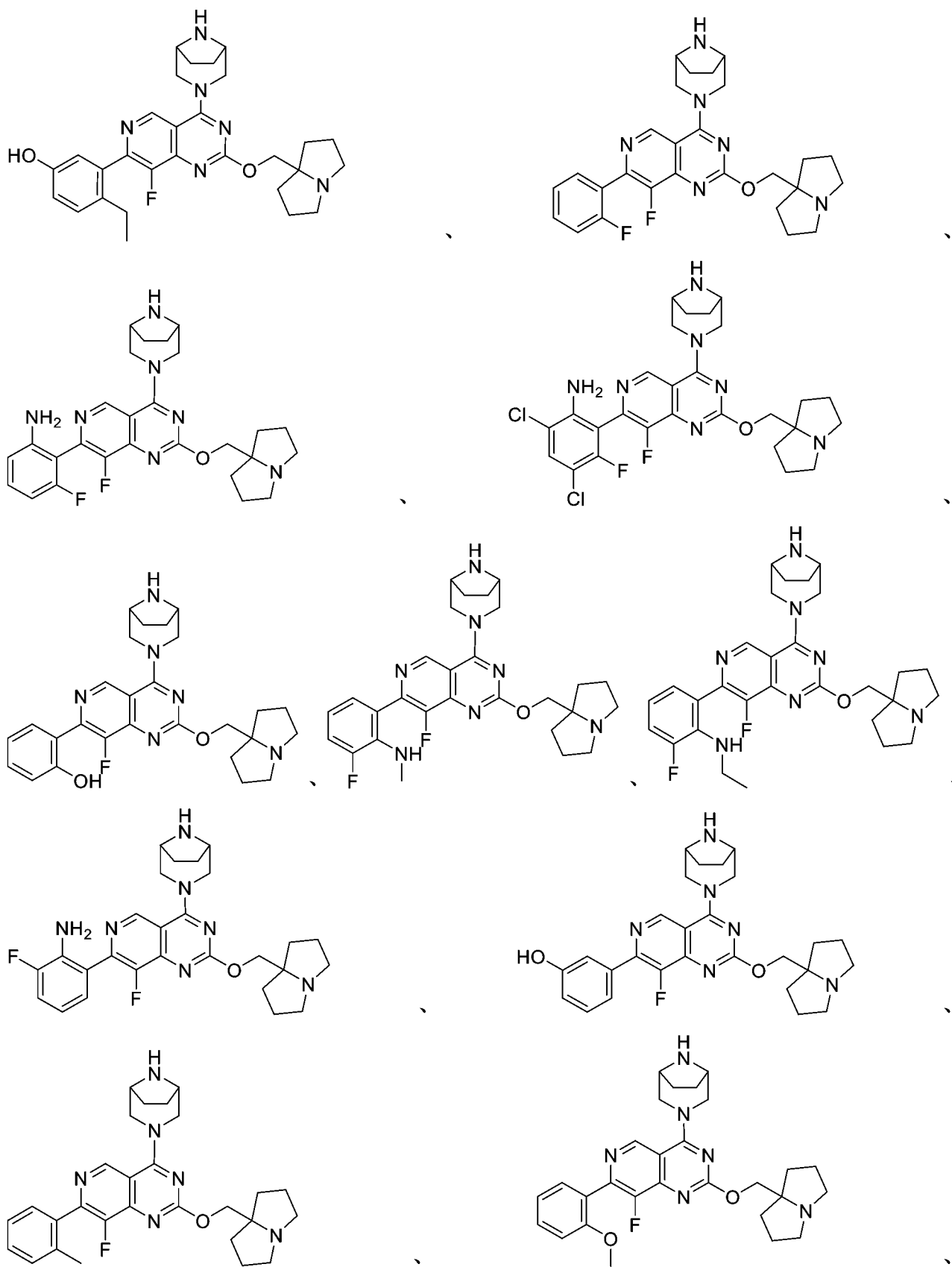


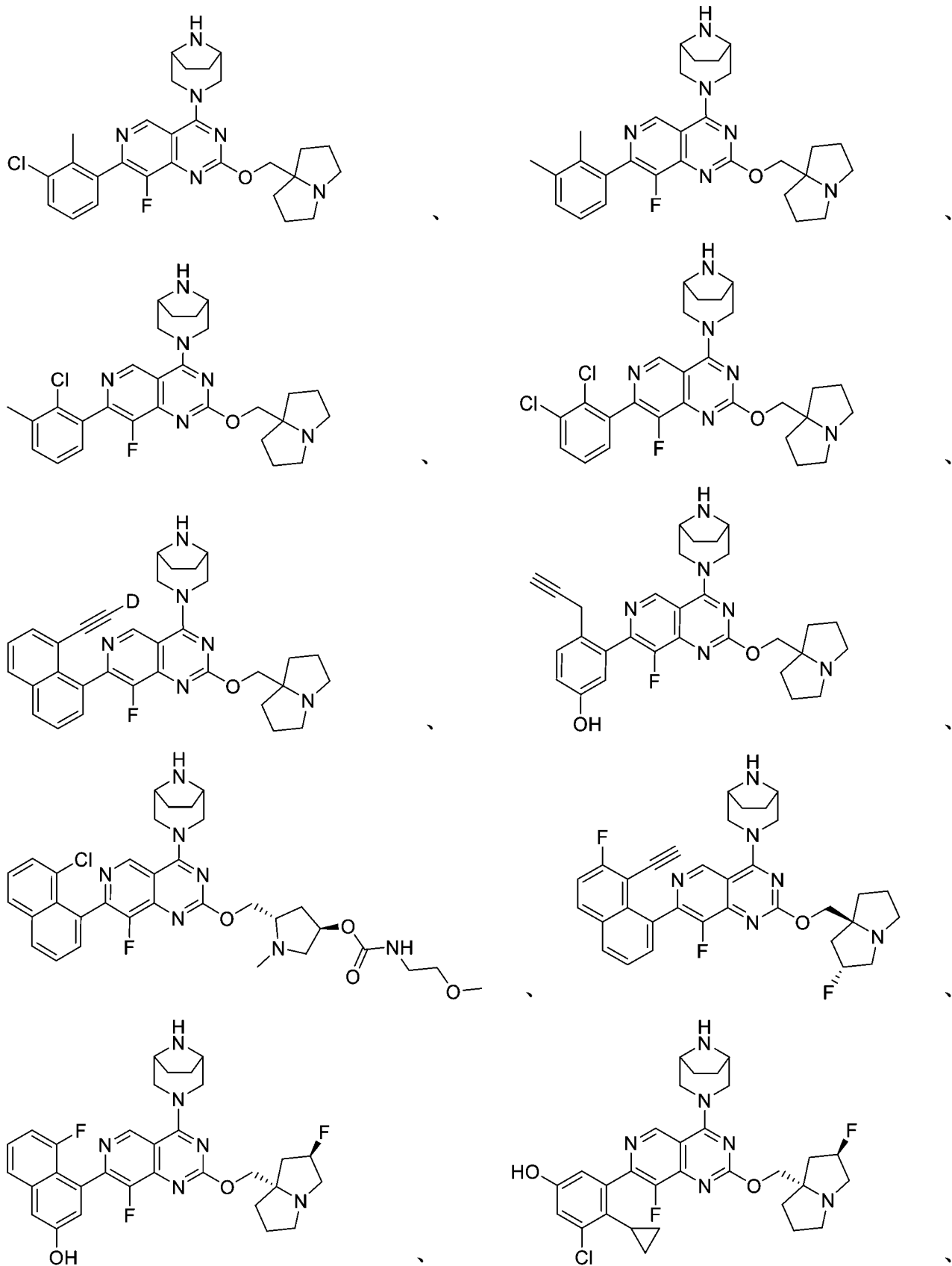


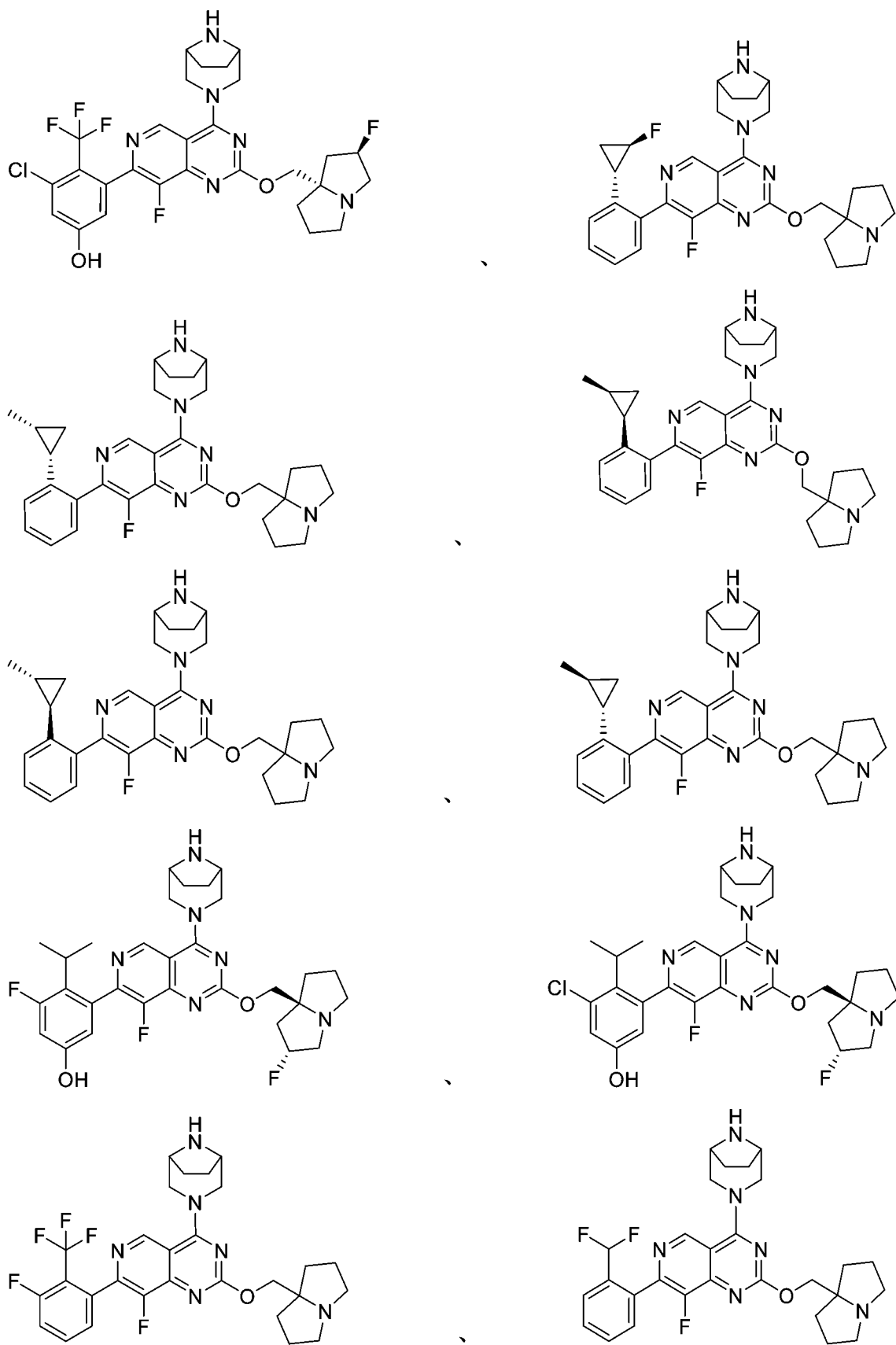


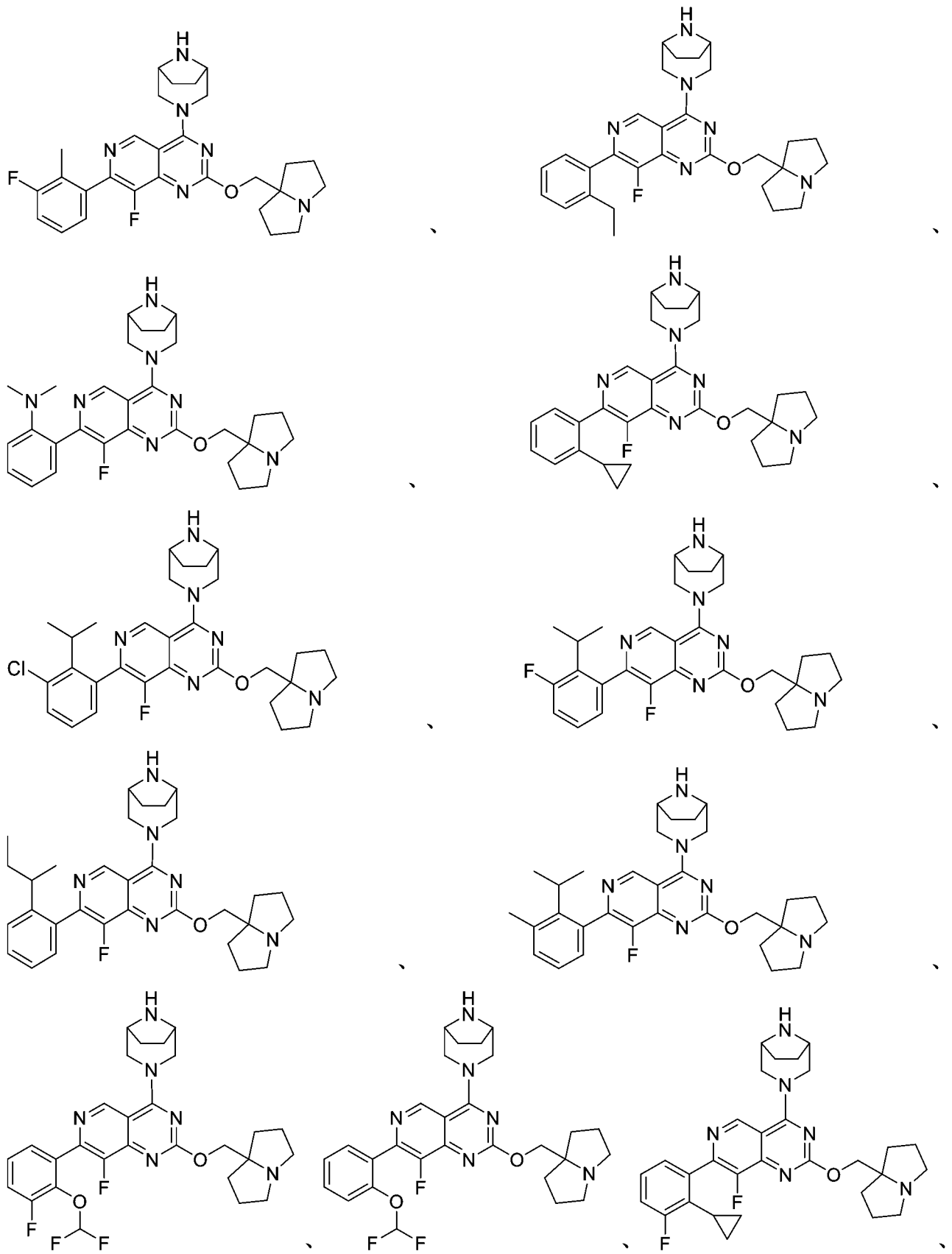


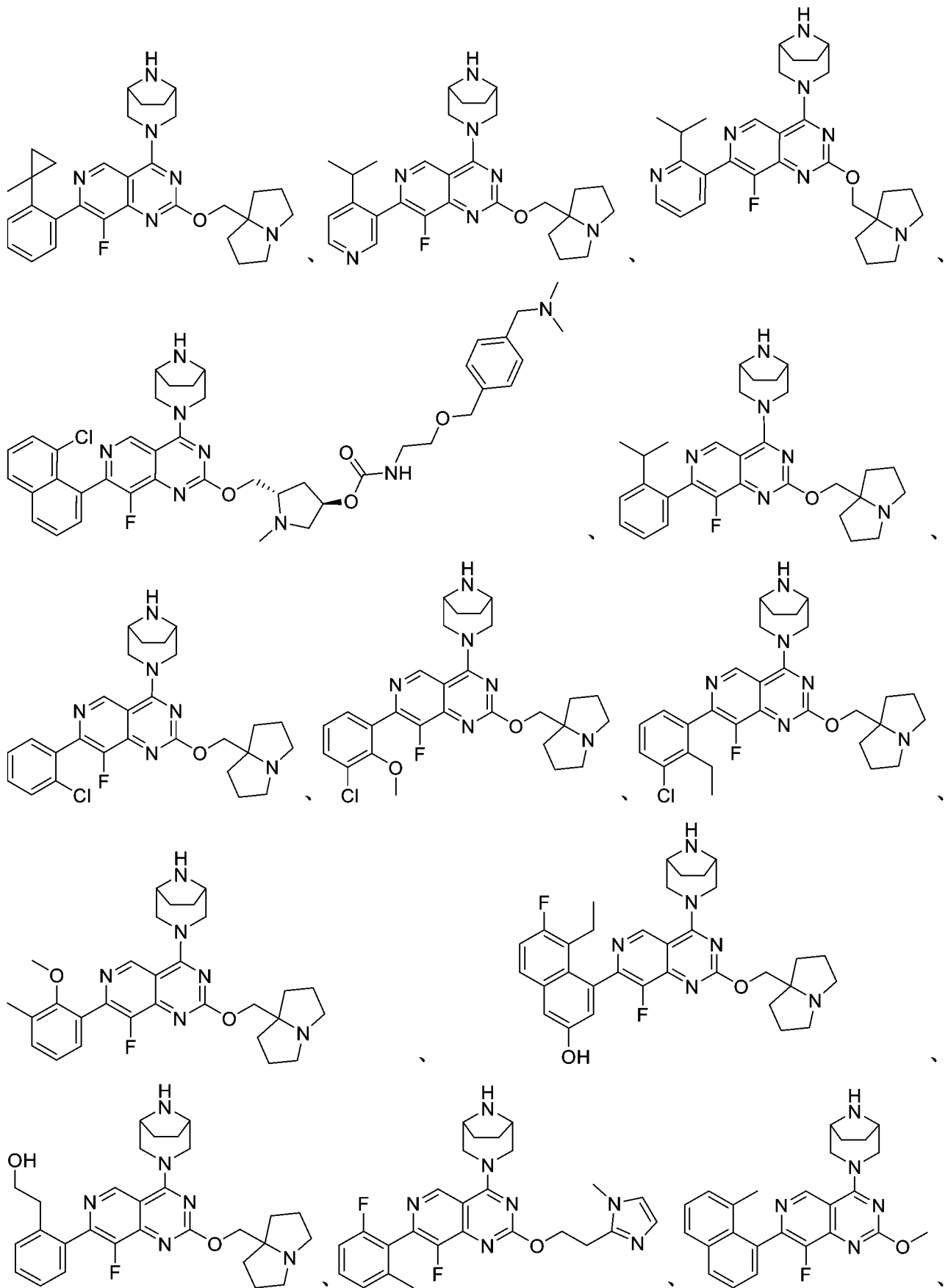


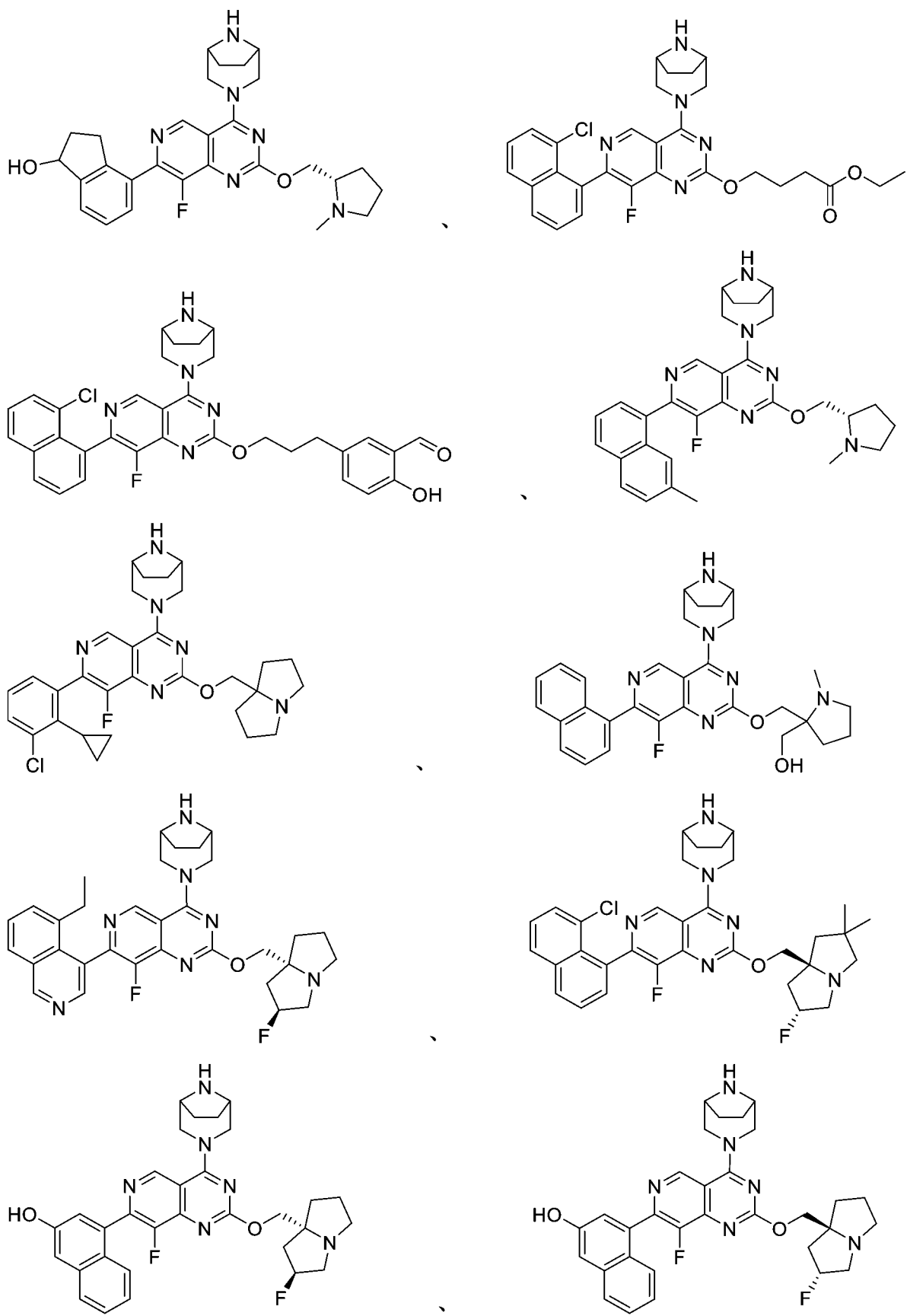


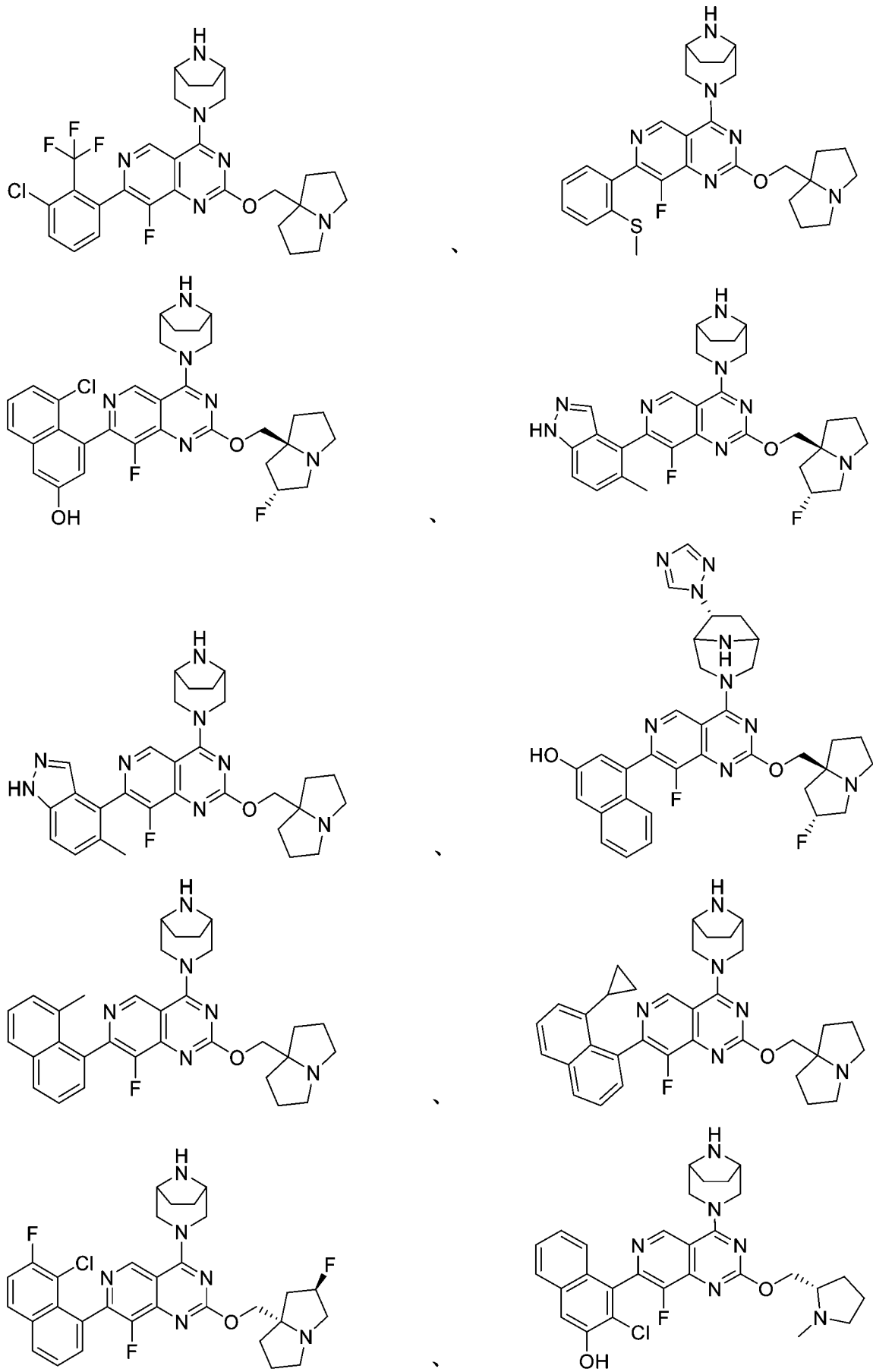


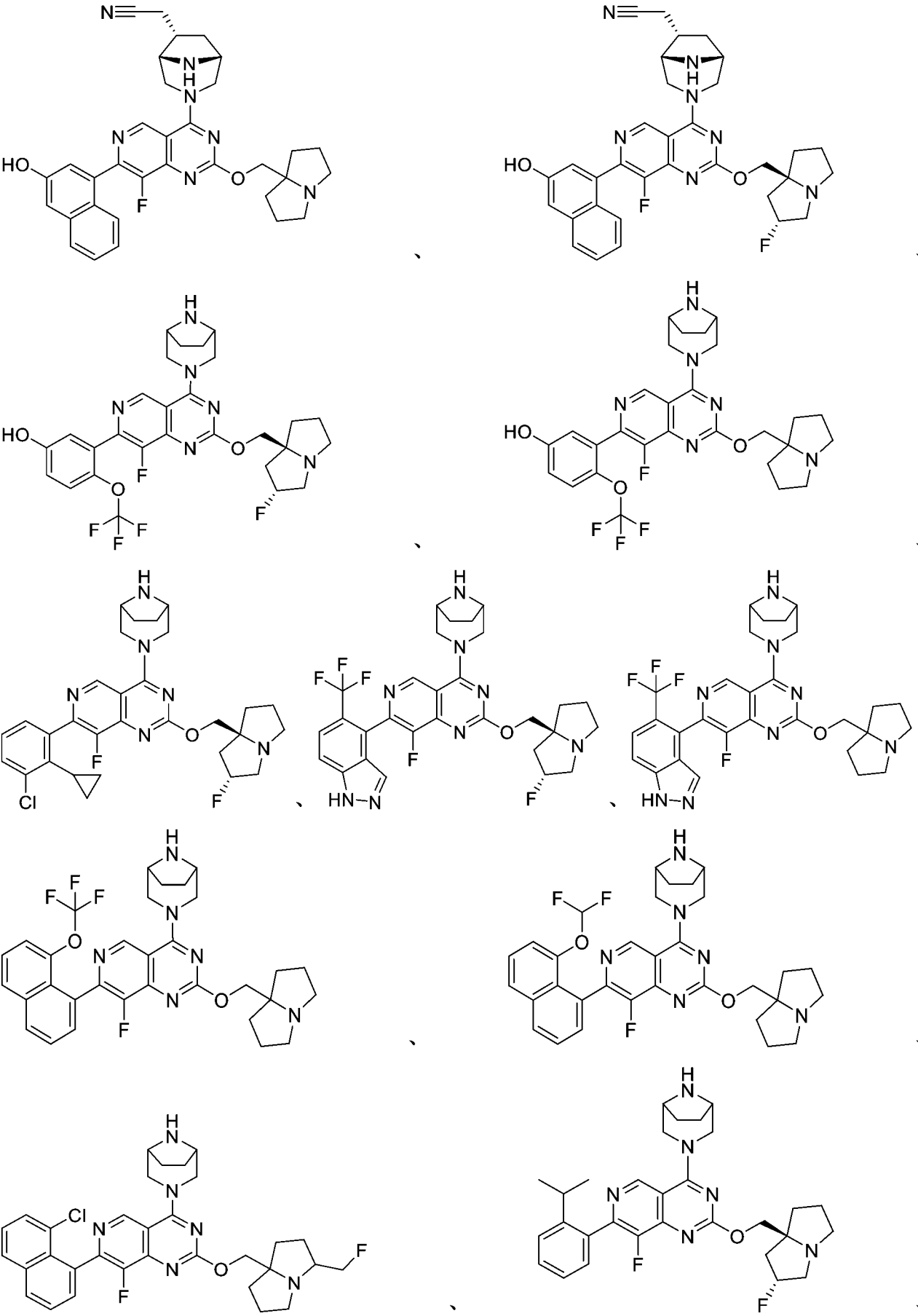


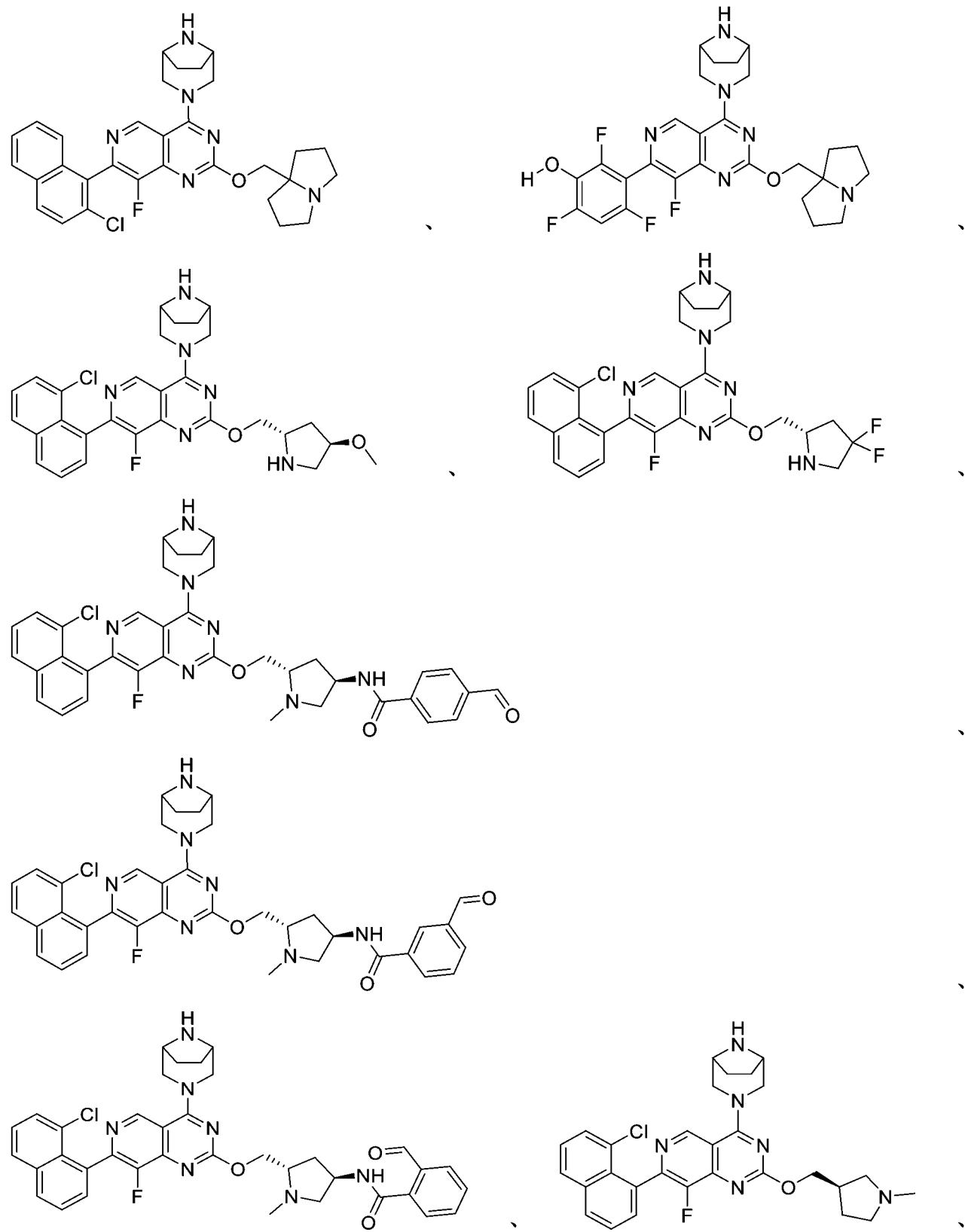


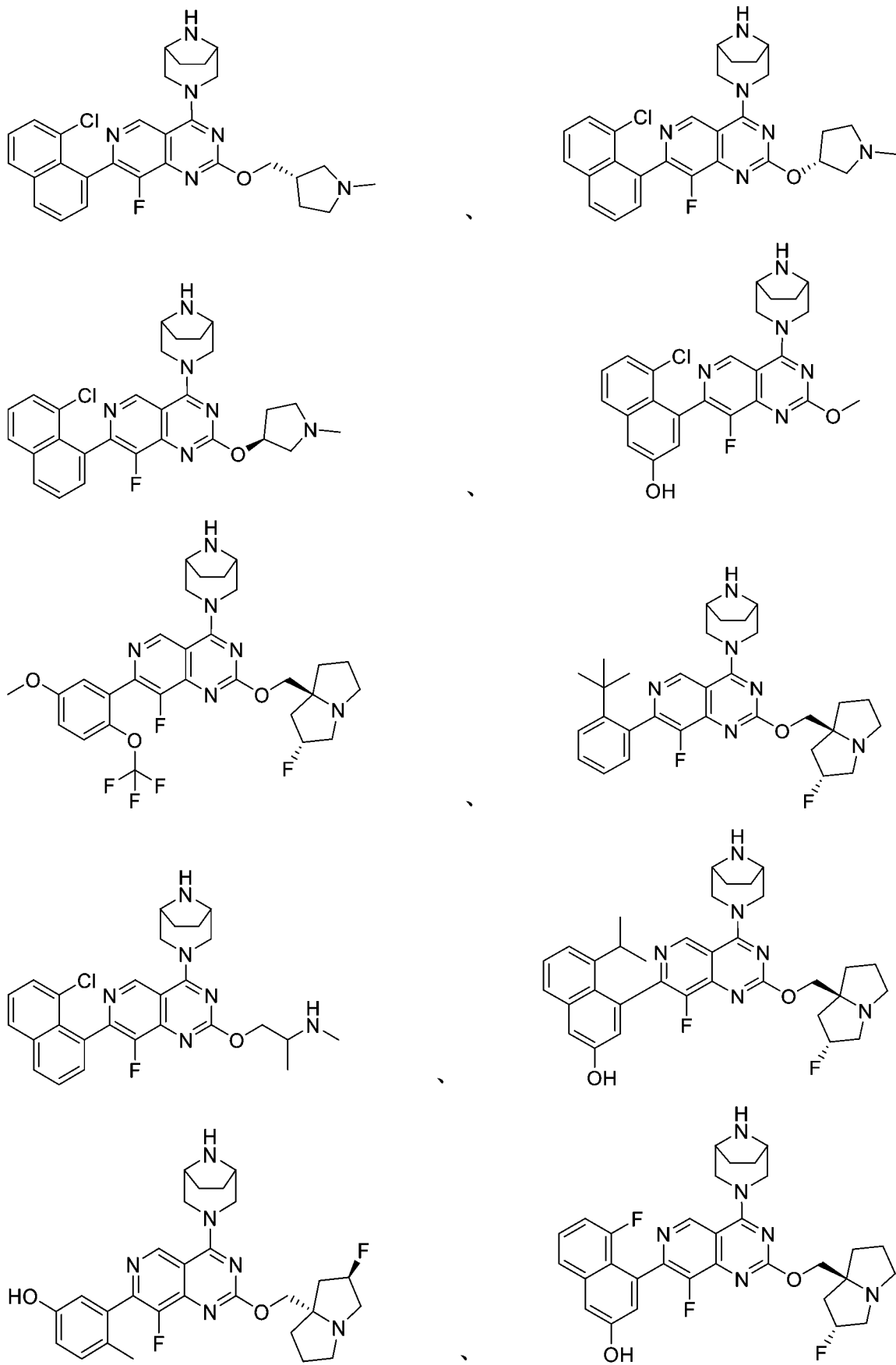


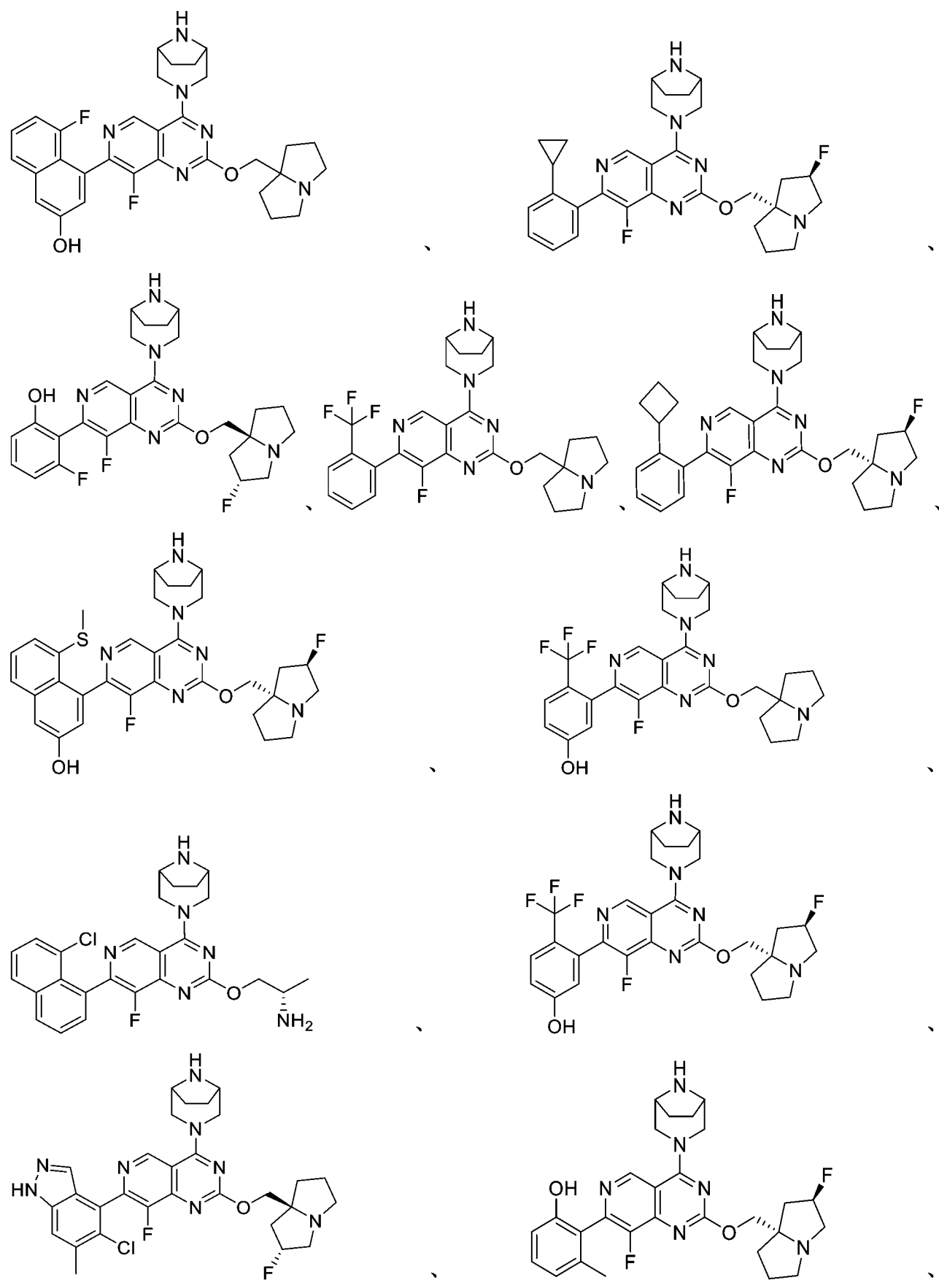


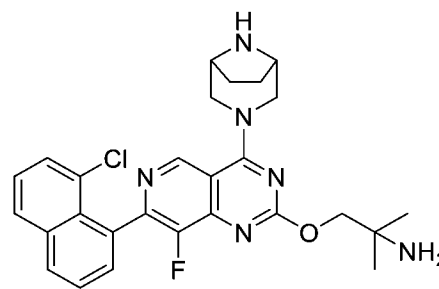
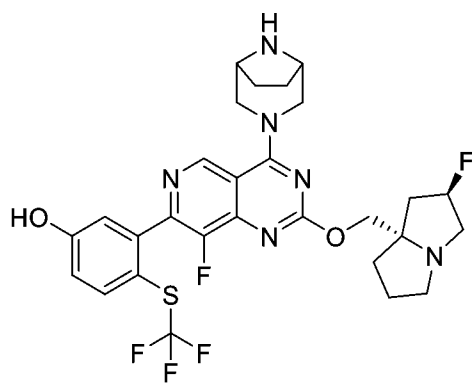
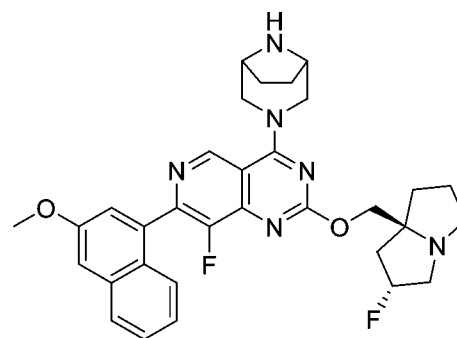
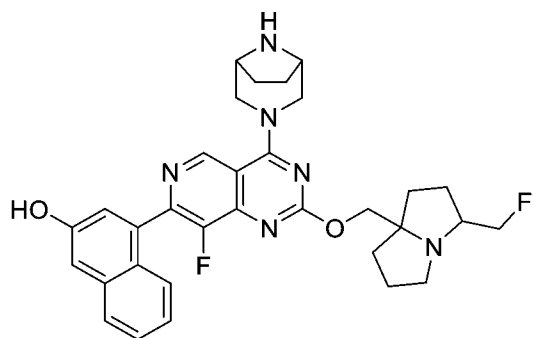
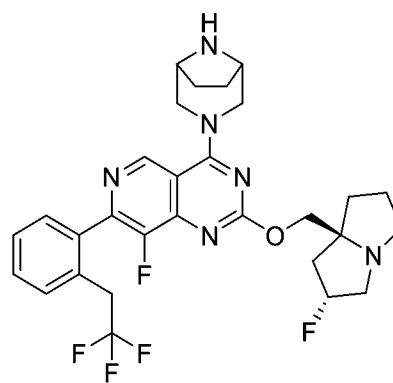
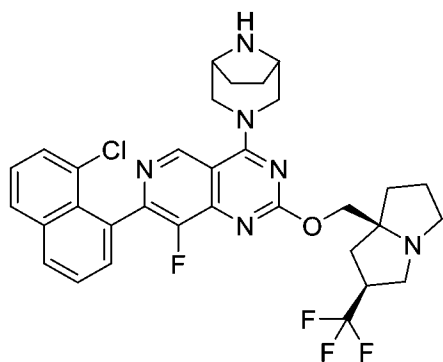
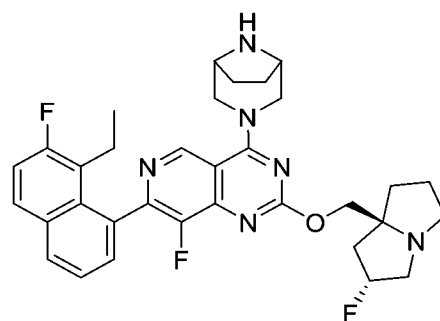
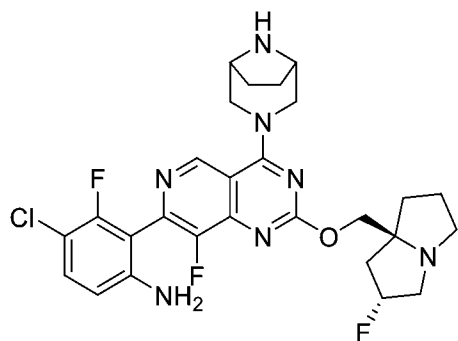
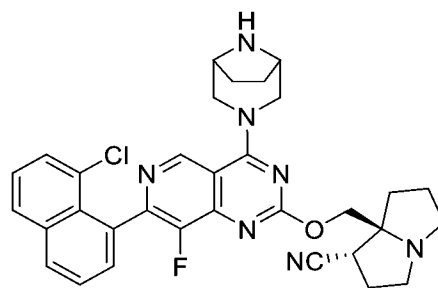


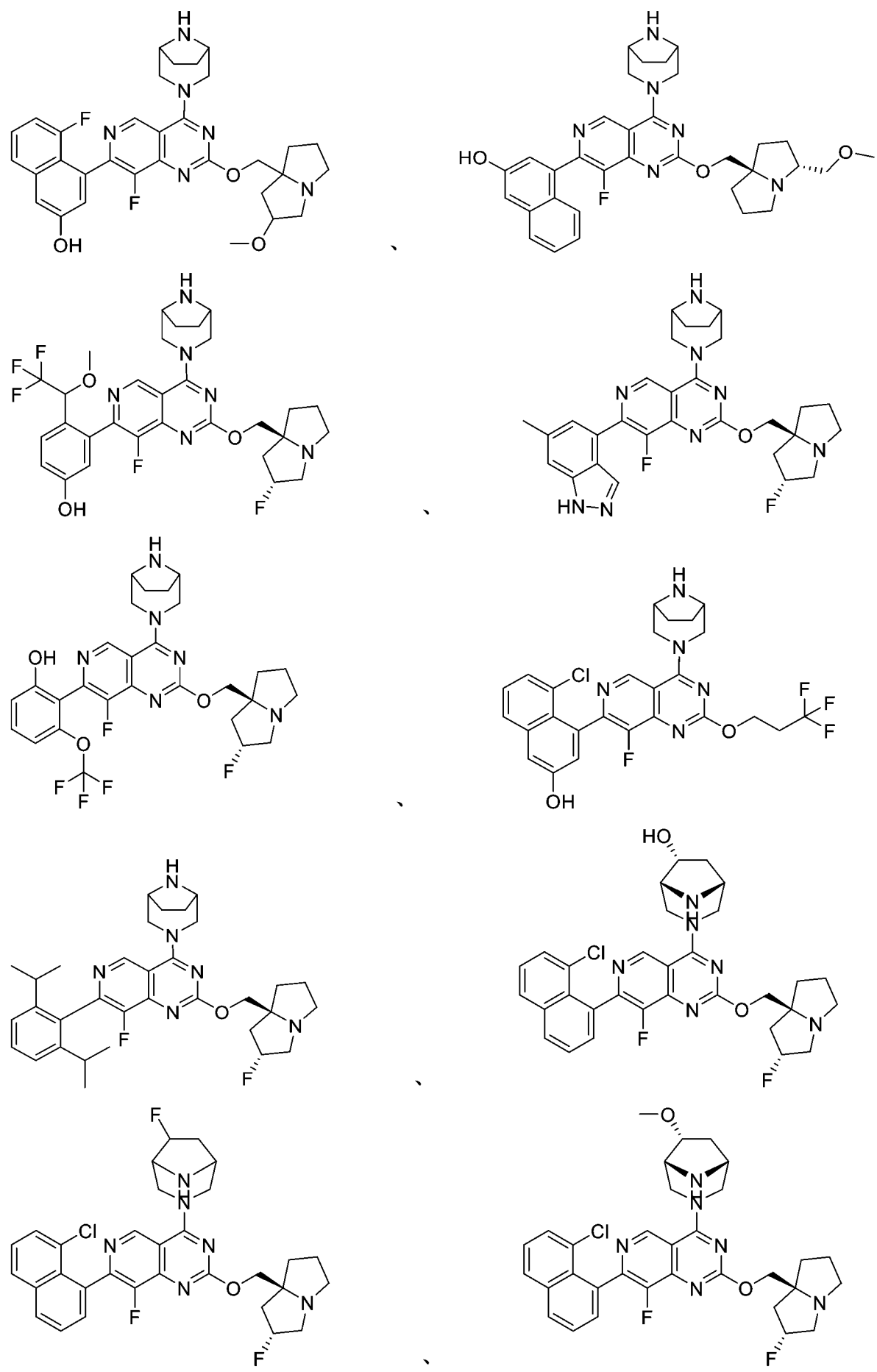






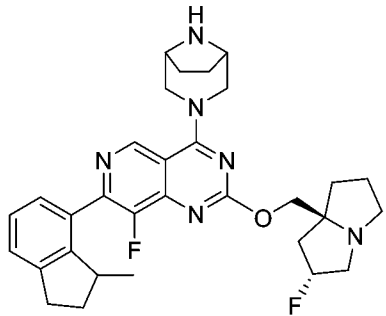
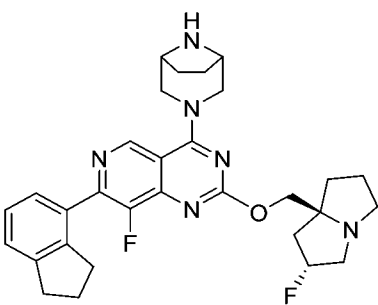
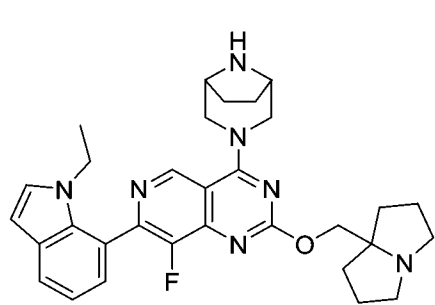
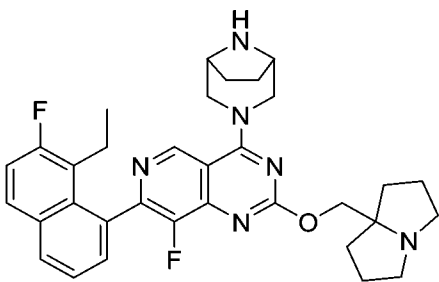
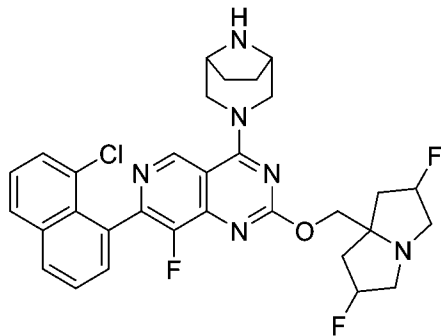
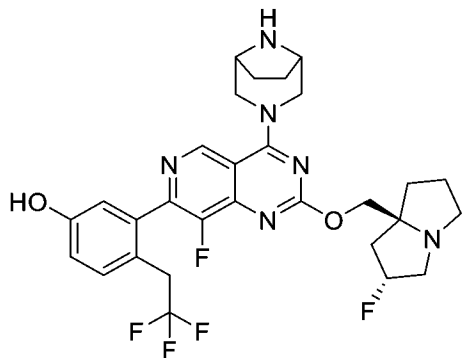
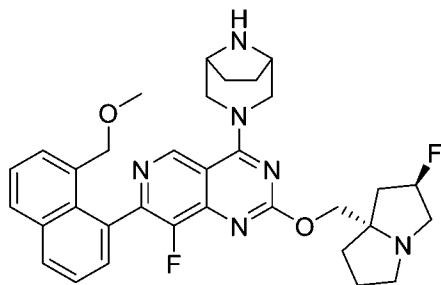
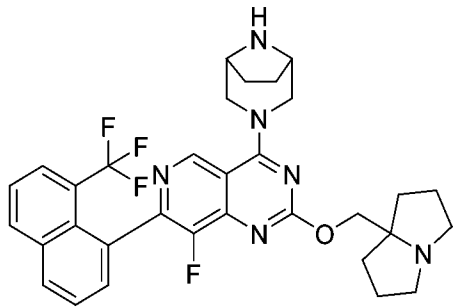
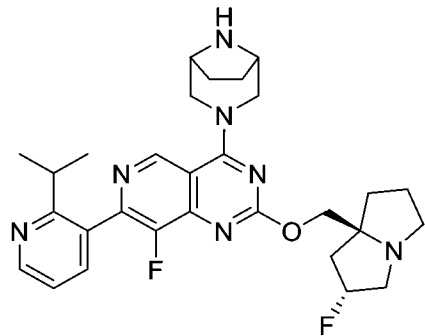
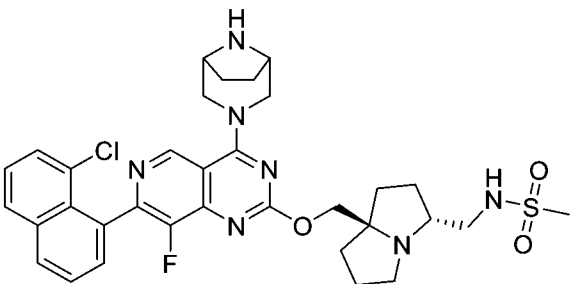
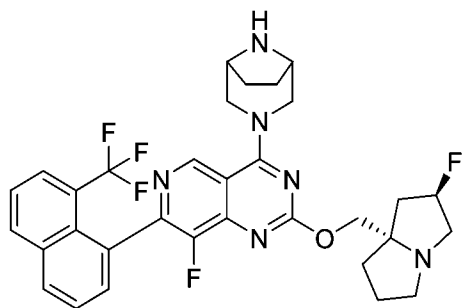


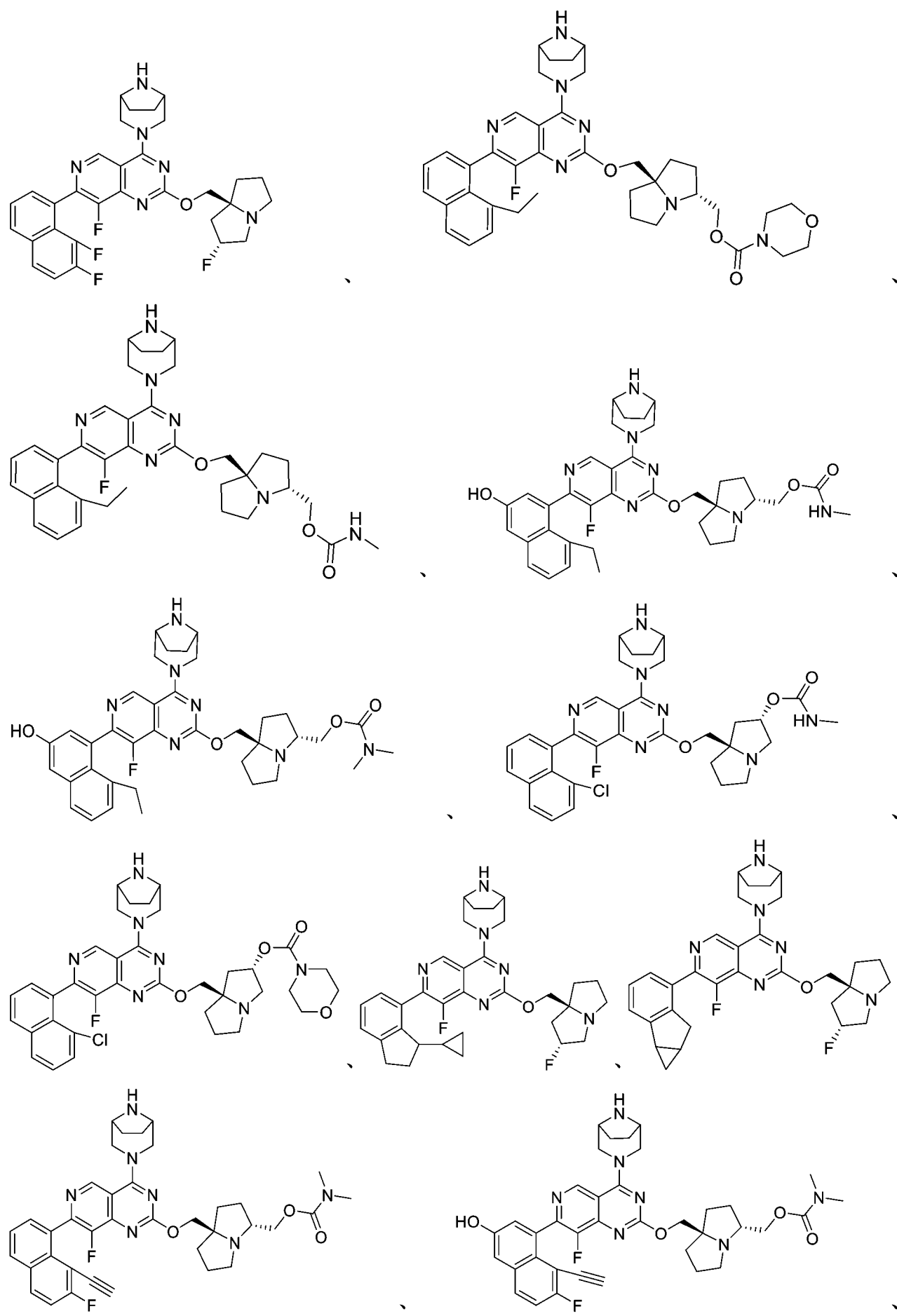


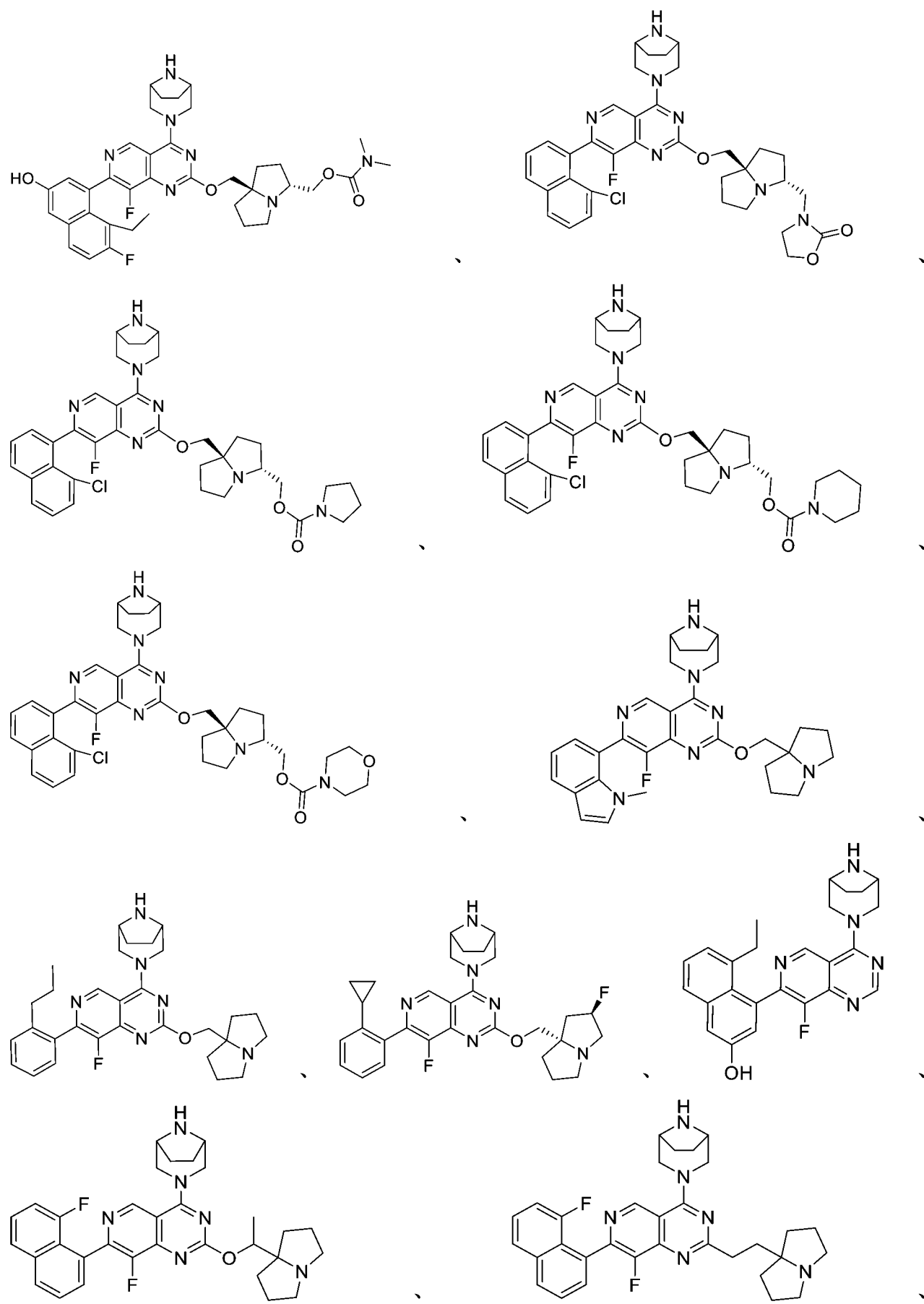


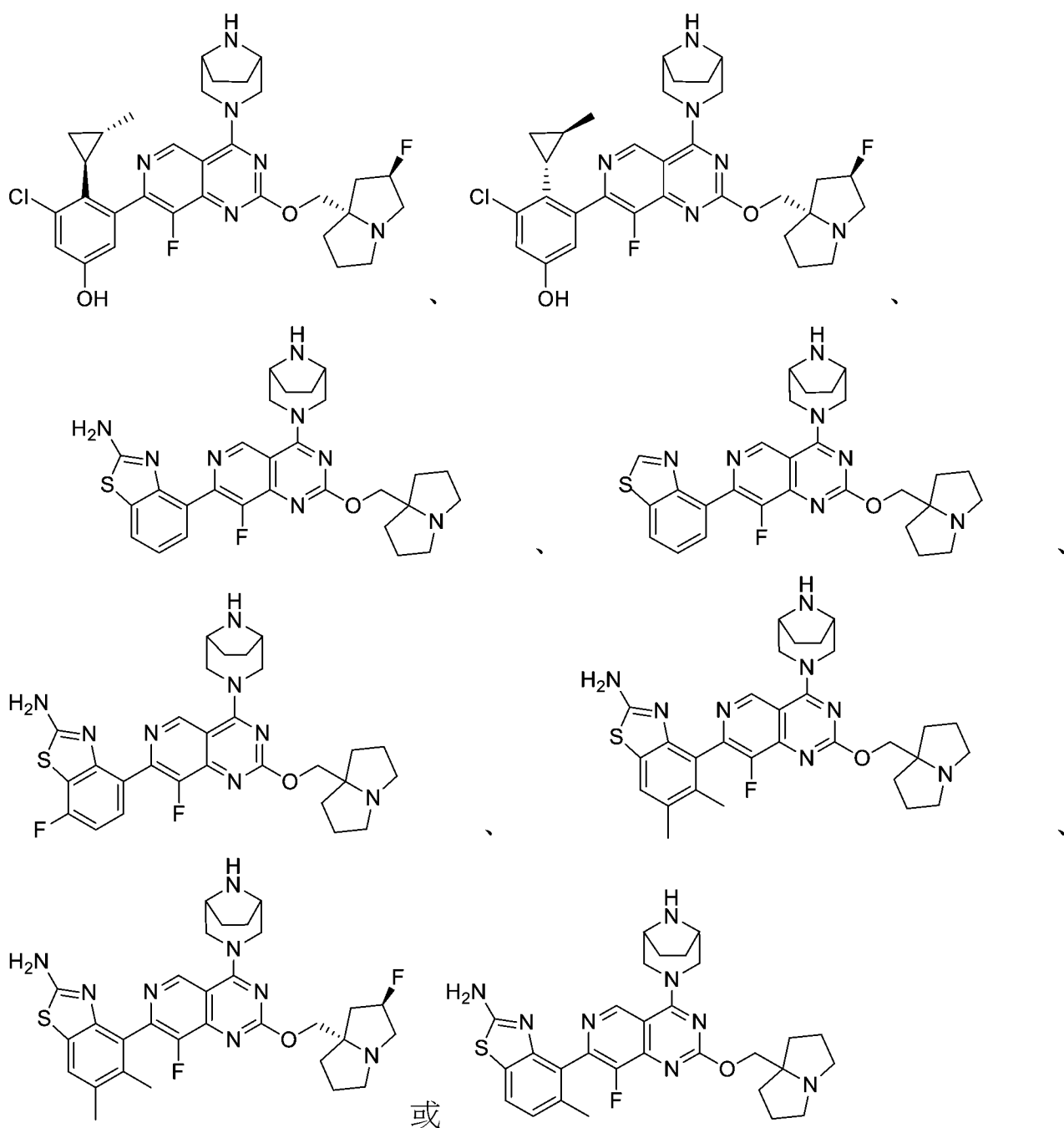












【0128】 及其醫藥學上可接受之鹽。在一個具體實例中，式(I)化合物包括以上化合物之雙鹽酸鹽、參鹽酸鹽、三氟乙酸、雙三氟乙酸及參三氟乙酸鹽。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可調配成醫藥組成物。

醫藥組成物

【0129】 在另一態樣中，本發明提供醫藥組成物，其包含本發明之KRas G12D抑制劑及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。本發明之化合物可藉

由在此項技術中熟知的任何方法調配且可藉由任何途徑準備用於投藥，該任何途徑包括（但不限於）非經腸、腹膜內、皮內、心內、室內、顱內、腦脊髓內、滑膜內、鞘內投藥、肌肉內注射、玻璃體內注射、靜脈內注射、動脈內注射、經口、頰內、舌下、經皮、局部、鼻內氣管內、直腸內、皮下及局部投藥。在某些具體實例中，在醫院環境中靜脈內投予本發明之化合物。在一個具體實例中，投藥可藉由經口途徑來進行。在一些具體實例中，可藉由全身性注射來向需要治療之個體投予所提供之醫藥組成物，諸如藉由靜脈內注射；或藉由向相關位點注射或施用，諸如經由注射器進行直接注射，或當位點在手術中暴露時直接施用於位點；或藉由局部投藥。

【0130】 非經腸投藥可藉由推注注射或連續輸注來進行。用於注射之醫藥組成物可與所添加之防腐劑一起以單位劑型呈現，例如在安瓿或多劑量容器中。

【0131】 所提供之醫藥組成物亦可調配成儲槽式製劑。此類長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射來投予。因此，舉例而言，調配物可用適合的聚合或疏水性材料(例如呈可接受之油中的乳液形式)或離子交換樹脂改質，或調配成微溶性衍生物，例如微溶性鹽。

【0132】 視需要，醫藥組成物可呈小瓶、封裝或醫療裝置形式，包括（但不限於）分配器裝置，其可含有一或多個含有活性成分之單位劑型。在一個具體實例中，分配器裝置可包含注射器，其具有單次劑量之準備用於注射之液體調配物。注射器可隨附有投藥說明。

【0133】 載劑之特徵將視投藥途徑而定。如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受」意謂與生物系統（諸如細胞、細胞培養物、組織或生物體）相容且不干擾活性成分之生物活性之有效性之無毒性物質。因此，除抑制劑以外，本發明之組成物可含有稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、穩定劑、增溶劑及此項技術中熟知的其他材料。醫藥學上可接受之調配物之製備描述於例如Remington's

Pharmaceutical Sciences, 第18版, A. Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990中。

【0134】 如本文中所使用，術語醫藥學上可接受之鹽係指保留以上說明之化合物之所需生物活性且呈現最小的或不呈現不合需要的毒理作用之鹽。此類鹽之實例包括（但不限於）由無機酸（例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及其類似物）形成之酸加成鹽，及由有機酸（諸如乙酸、草酸、酒石酸、丁二酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸、雙羥萘酸、褐藻酸、聚麩胺酸、萘磺酸、萘二磺酸及聚半乳糖醛酸）形成之鹽。化合物亦可以熟習此項技術者已知的醫藥學上可接受之四級鹽形式投予，該等四級鹽特定地包括式-NR⁺Z⁻之四級銨鹽，其中R為氫、烷基或苯甲基，且Z為相對離子（包括氯離子、溴離子、碘離子）、-O-烷基、甲苯磺酸根、甲基磺酸根、磺酸根、磷酸根或羧酸根（諸如苯甲酸根、丁二酸根、乙酸根、乙醇酸根、順丁烯二酸根、蘋果酸根、檸檬酸根、酒石酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、肉桂酸根、扁桃酸根、苯甲氧酸根及二苯基乙酸根）。

【0135】 活性化合物以足以向患者遞送治療有效量而不在所治療之患者中引起嚴重毒性作用之量包括於醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑中。在一個具體實例中，用於所有上文所提及之病狀之活性化合物之劑量在約0.01至300 mg/kg範圍內，例如每天0.1至100 mg/kg且作為另一實例，每天每公斤受體體重0.5至約25 mg。在適合的載劑中，典型局部劑量將在0.01-3% wt/wt範圍內。可基於待遞送之母化合物之重量來計算醫藥學上可接受之衍生物之有效劑量範圍。若衍生物本身呈現活性，則可使用衍生物之重量如上文所述或藉由熟習此項技術者已知的其他手段來估計有效劑量。

【0136】 包含本發明之化合物之醫藥組成物可用於本文中所描述之使用方法中。

使用方法

【0137】 在另一態樣中，本發明提供用於抑制細胞中之KRas G12D活性之方法，其包含使需要抑制KRas G12D活性之細胞與有效量之式（I）化合物、其醫藥學上可接受之鹽或含有該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物接觸。在一個具體實例中，接觸為試管內接觸。在一個具體實例中，接觸為活體內接觸。

【0138】 如本文中所使用，術語「接觸」係指使所指示之部分彙集於試管內系統或活體內系統中。舉例而言，使KRas G12D與本文中所提供之化合物「接觸」包括向具有KRas G12D之個體或患者（諸如人類）投予本文中所提供之化合物，以及例如將本文中所提供之化合物引入含有細胞或經純化之製劑之樣品中，該細胞或經純化之製劑含有KRas G12D。

【0139】 在一個具體實例中，使需要抑制KRas G12D活性之細胞與有效量之式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸，以負性地調節KRas G12D之活性。

【0140】 藉由負性地調節KRas G12D之活性，本文中所描述之方法經設計以抑制由細胞內之增強的KRas G12D活性引起之不合需要的細胞增殖。根據特定治療方案，細胞可以單次劑量或多次劑量形式接觸，以實現KRas G12D之所需負性調節。可使用熟知方法（包括以下實施例A及B中描述之方法）在試管內監測化合物結合KRas G12D之能力。此外，可例如藉由量測磷酸化ERK之量的KRas G12D活性之抑制來監測例示性化合物在細胞中之抑制活性，例如使用以下實施例C中描述之方法。

【0141】 在另一態樣中，提供用於治療有需要之患者中之癌症之方法，其包含向該患者投予治療有效量之式（I）化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物。

【0142】 本文中所提供之組成物及方法可用於治療有需要之患者中之 KRas G12D相關癌症，其包含向該患者投予治療有效量之式 (I) 化合物、其醫藥學上可接受之鹽或包含該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組成物。在一個具體實例中，KRas G12D相關癌症為肺癌。

【0143】 本文中所提供之組成物及方法可用於治療多種癌症，包括腫瘤，諸如肺、前列腺、乳房、腦部、皮膚、子宮頸癌瘤、睪丸癌瘤等。更特定言之，可藉由本發明之組成物及方法治療之癌症包括（但不限於）腫瘤類型，諸如星形細胞、乳房、子宮頸、結腸直腸、子宮內膜、食道、胃、頭部及頸部、肝細胞、喉部、肺、口腔、卵巢、前列腺及甲狀腺癌瘤及肉瘤。更特定言之，此等化合物可以用於治療：心臟：肉瘤（血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤）、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；肺：支氣管癌（鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細支氣管）癌瘤、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤錯構瘤（chondromatous hamartoma）、間皮瘤；胃腸道：食道（鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰臟（導管腺癌、胰島素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤（carcinoid tumor）、血管活性腸肽瘤（vipoma））、小腸（腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤）、大腸（腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤）；泌尿生殖道：腎臟（腺癌、威爾姆氏瘤（Wilm's tumor）[腎胚細胞瘤]、淋巴瘤、白血病）、膀胱及尿道（鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌）、前列腺（腺癌、肉瘤）、睪丸（精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌瘤、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤）；肝：肝細胞瘤（肝細胞癌瘤）、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤；膽道：膽囊癌瘤、壺腹癌瘤、膽管癌瘤；骨骼：骨原性肉瘤（骨肉瘤）、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉

瘤 (Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤 (網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤 (骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞腫瘤；神經系統：頭骨 (骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜 (腦膜瘤、脊膜肉瘤、神經膠瘤病)、腦 (星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)、脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；婦科：子宮 (子宮內膜癌瘤)、子宮頸 (子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良)、卵巢 (卵巢癌 (漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類的癌瘤)、粒層泡膜細胞瘤 (granulosa thecal cell tumor)、塞特利氏-雷迪格細胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰 (鱗狀細胞癌、上皮內癌瘤、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道 (透明細胞癌瘤、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤 (胚胎性橫紋肌肉瘤)、輸卵管 (癌瘤)；血液學：血液 (骨髓性白血病 (急性及慢性)、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群)、霍奇金氏病 (Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma) (惡性淋巴瘤)；皮膚：惡性黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、痣發育不良痣 (moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癍痕瘤、牛皮癬；及腎上腺：神經母細胞瘤。在某些具體實例中，癌症為非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大腸直腸癌、直腸癌或胰臟癌。在某些具體實例中，癌症為非小細胞肺癌。

【0144】 患者之投藥濃度及途徑將視所治療之癌症而變化。化合物、其醫藥學上可接受之鹽以及包含此類化合物及鹽之醫藥組成物亦可與其他抗贅生性化合物 (例如化學療法) 共同投予，或與其他治療 (諸如輻射或手術介入) 組合使用 (作為手術之前或手術之後的佐劑)。

【0145】 本文中亦提供如本文中所定義之式 (I) 化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，或其藥物組成物，其係用於療法。

【0146】 本文中亦提供如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物，其用於治療癌症。

【0147】 本文中亦提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物，其用於抑制KRas G12D。

【0148】 本文中亦提供如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物，其用於治療KRas G12D相關疾病或病症。

【0149】 本文中亦提供如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療癌症之藥劑。

【0150】 本文中亦提供如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以抑制KRas G12D之活性之藥劑。

【0151】 本文中亦提供如本文中所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療KRas G12D相關疾病或病症之藥劑。

【0152】 本文中亦提供用於治療有需要之患者中之癌症之方法，該方法包含(a)確定癌症與KRas G12D突變相關(例如KRas G12D相關癌症)(例如使用監管機構認可(例如FDA認可)之分析法或套組確定);及(b)向患者投予治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其藥物組成物。

【0153】 熟習此項技術者將認識到，使用適合的、已知的及公認的細胞及/或動物模型進行之活體內及試管內試驗皆預測測試化合物治療或預防既定病症之能力。

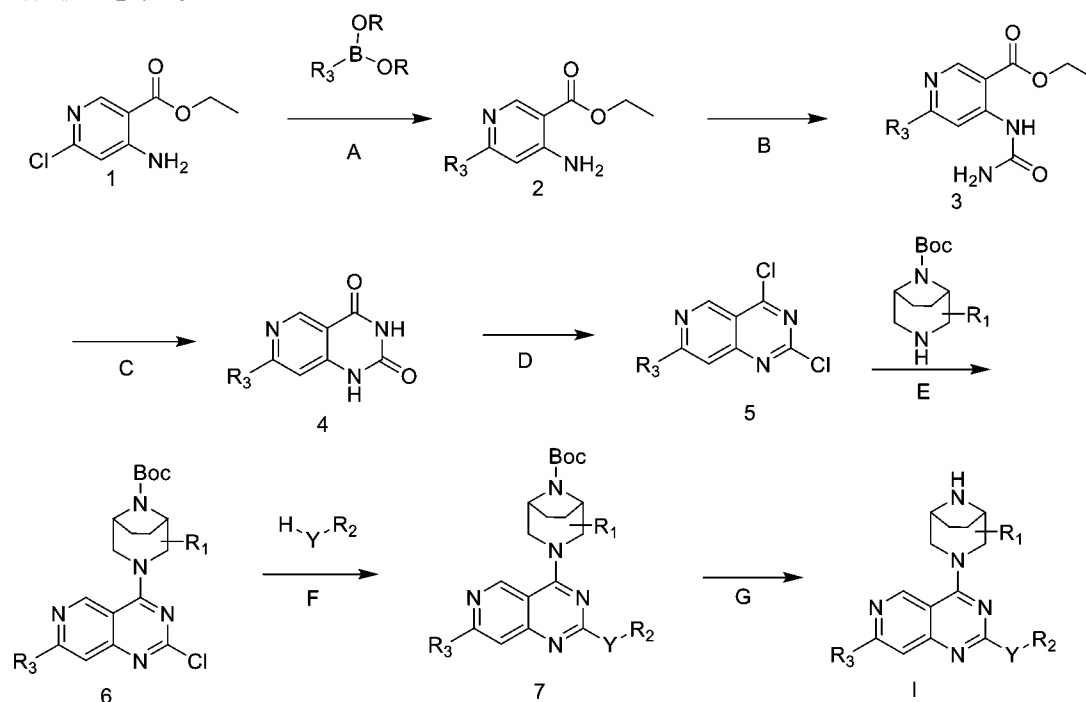
【0154】 熟習此項技術者將進一步認識到，可根據臨床及醫學技術中熟知的方法完成人類臨床試驗，包括在健康患者及/或罹患既定病症之患者中進行之首次用於人類的劑量範圍及功效試驗。

反應流程及實施例

【0155】 本發明之化合物可使用本文中所描述之合成方法及反應流程由可商購之試劑製備或使用熟習此項技術者熟知的其他試劑及習知方法製備。

【0156】 舉例而言，可根據一般反應流程I-V製備本發明之化合物。

一般反應流程

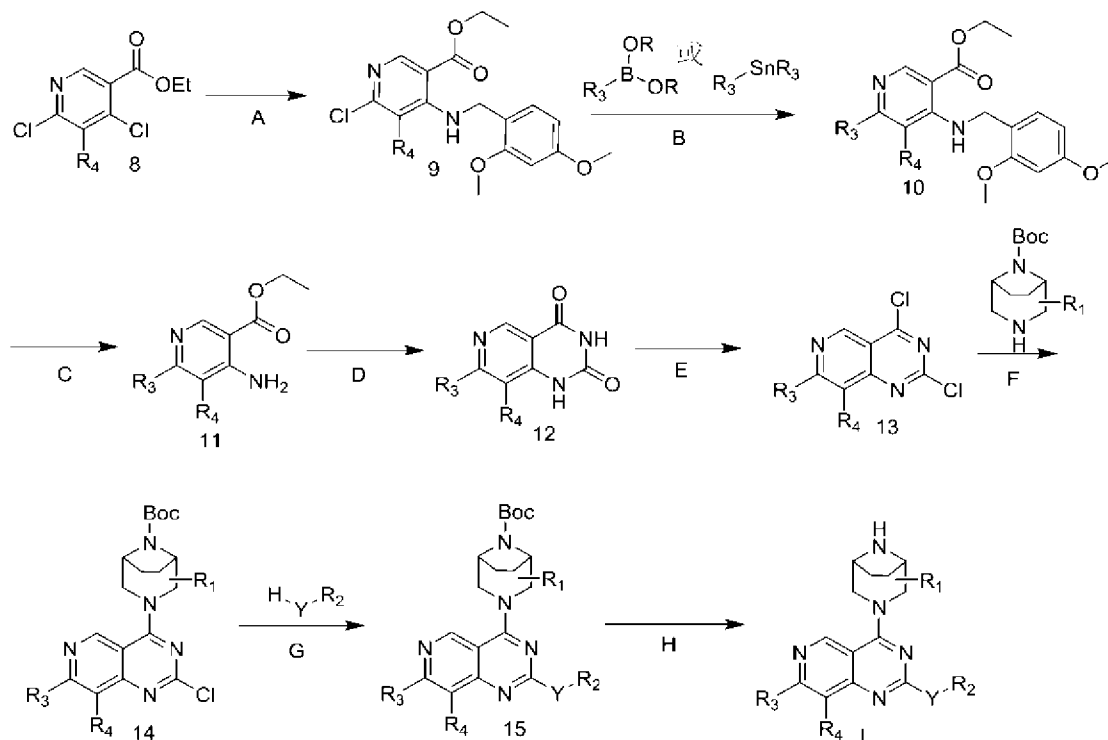


流程I

【0157】 可根據流程I製備式(I)化合物，其中除-Y-R²不為氫以外，所有取代基係如關於式I所定義。在步驟A中，使4-氨基-6-氯菸鹼酸乙酯(1)與芳基硼酸(boronic acid)(酯)偶合，得到化合物(2)。此鈴木偶合(Suzuki coupling)在諸如二噁烷(dioxane)之溶劑中且在存在諸如碳酸鉀之鹼及諸如Xphos/Pd₂(dba)₃之催化劑之情況下進行。在步驟B中，化合物(2)經歷光氣且接著在諸如二氯甲烷之溶劑中且在存在諸如N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼之情況下與氨反應，以形成脲(3)。在步驟C中，化合物(3)在存在之諸如碳酸鉀之鹼情況下，在諸如甲苯之溶劑中且在高溫下進行環化，得到化合物(4)。在步驟D中，由化合物(4)以及三氯化磷及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺製備二氯氮雜喹啉

啉(5)。在步驟E中，化合物(5)與視需要經取代之由單Boc保護之二氮雜雙環[3.2.1]辛烷一起在諸如二甲基甲醯胺之溶劑中且在存在諸如N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼之情況下經歷 S_NAr 反應，得到化合物(6)。在步驟F中，藉由在諸如二噁烷之極性溶劑中，在存在諸如碳酸鉀之鹼之情況下用具有式 $H-Y-R^2$ 之親核試劑取代氯來引入取代基 $-Y-R^2$ ，得到化合物(7)。在步驟G中，使用此項技術中已知的條件移除化合物(7)之Boc基團，例如用冷的含4 N HCl之溶劑(諸如二噁烷)，得到化合物(I)。在一些情況下，物質 R^2 及/或 R^3 亦將含有保護基，該一或多個保護基可在合成序列中，在步驟G之前或之後被移除。

【0158】 如上文關於流程I所展示及描述之化合物(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)及(7)適用作用於製備式(I)化合物之中間物且作為本發明之其他態樣提供。

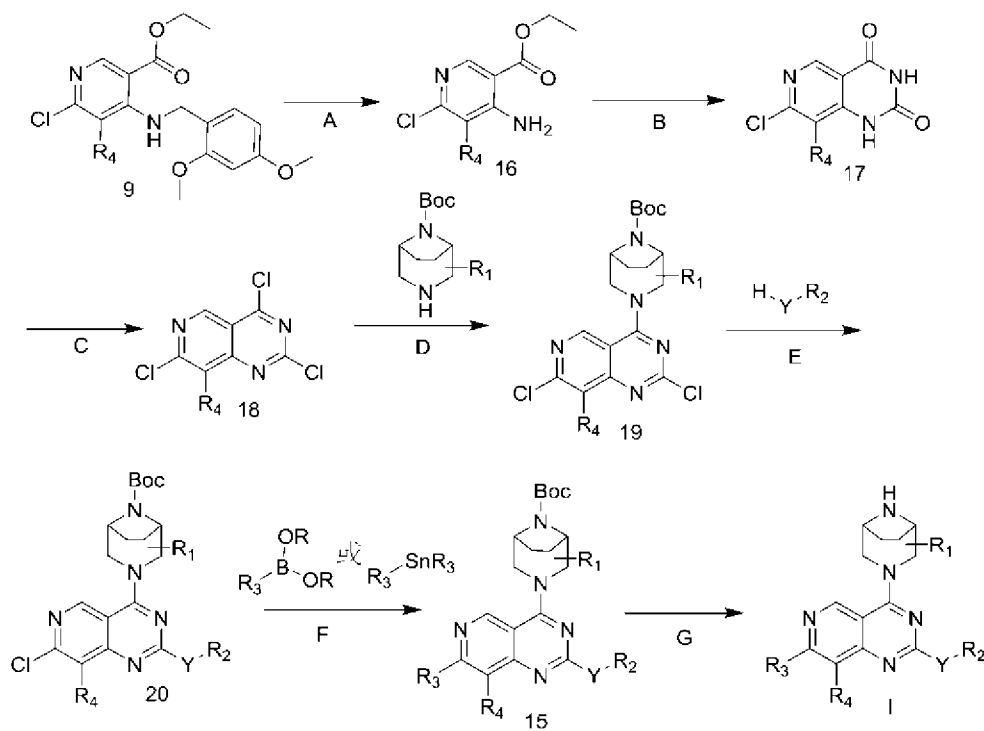


流程II

【0159】 可根據流程II製備式(I)化合物，其中除 $-Y-R^2$ 不為氫以外，所有取代基係如關於式I所定義。在步驟A中，菸鹼酸酯衍生物(8)之4-氯在諸如二噁烷之極性溶劑中且在存在諸如N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼之情況下經2,4-二

甲氧基苯甲基胺取代，得到化合物(9)。在步驟B中，化合物(9)在鈴木(Suzuki)或施蒂勒(Stille)反應條件下與芳基酮酸酯或芳基錫烷偶合，得到化合物(10)。在步驟C中，用三氟乙酸且在諸如二氯甲烷之溶劑中移除化合物(10)之2,4-二甲氧基苯甲基，得到化合物(11)。在步驟D中，相繼用含異氰酸三氯乙醯酯之THF及含氮之甲醇處理化合物(11)，且藉由加熱來促進環化，得到吡啶并嘧啶二酮(12)。在步驟E中，由化合物(12)以及三氯化磷醯及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺製備二氯氮雜喹啉(13)。在步驟F中，化合物(13)與視需要經取代之由單Boc保護之二氮雜雙環[3.2.1]辛烷一起在諸如N,N-二甲基乙醯胺之溶劑中且在存在諸如N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼之情況下經歷 S_NAr 反應，得到化合物(14)。在步驟G中，藉由在諸如二噁烷之極性溶劑中，在存在諸如碳酸銨之鹼之情況下用具有式 $H-Y-R^2$ 之親核試劑取代氮來引入取代基- $Y-R^2$ ，得到化合物(15)。在步驟H中，使用此項技術中已知的條件移除化合物(15)之Boc基團，例如用含三氟乙酸之溶劑(諸如二氯甲烷)，得到化合物(I)。在一些情況下，物質 R^2 及/或 R^3 亦將含有保護基，該一或多個保護基可在合成序列中，在步驟H之前或之後被移除。

【0160】 如上文關於流程II所展示及描述之化合物(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)適用作用於製備式(I)化合物之中間物且作為本發明之其他態樣提供。

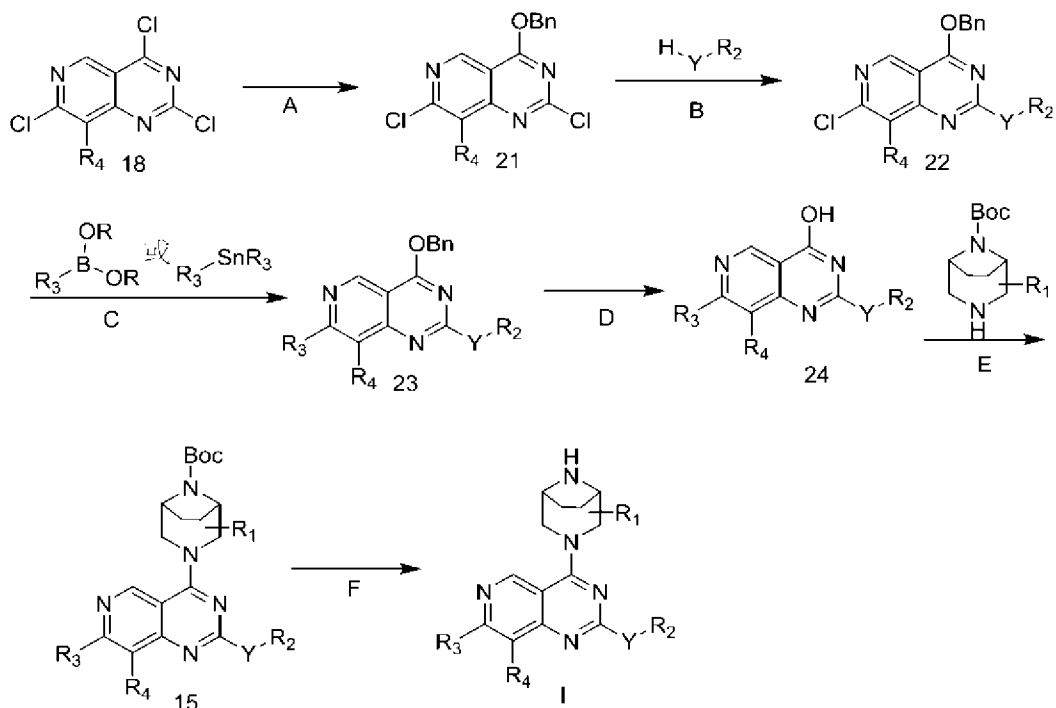


流程III

【0161】 可根據流程III製備式(I)化合物，其中除-Y-R²不為氫以外，所有取代基係如關於式I所定義。在步驟A中，在諸如二氯甲烷之溶劑中用三氟乙酸移除化合物(9)之2,4-二甲氧基苯甲基，得到化合物(16)。在步驟B中，相繼用含異氰酸三氯乙醯酯之THF及含氨之甲醇處理化合物(16)，且藉由加熱來促進環化，得到吡啶并嘧啶二酮(17)。在步驟C中，由化合物(17)以及三氯化磷醯及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺製備三氯氮雜喹啉(18)。在步驟D中，化合物(18)與視需要經取代之由單Boc保護之二氮雜雙環[3.2.1]辛烷一起在諸如N,N-二甲基乙醯胺之溶劑中且在存在諸如N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼之情況下經歷S_NAr反應，得到化合物(19)。在步驟E中，藉由在諸如二噁烷之極性溶劑中且在存在諸如碳酸鉀之鹼之情況下用具有式H-Y-R²之親核試劑取代化合物(19)之2-氯來引入取代基-Y-R²，得到化合物(20)。在步驟F中，化合物(20)在鈴木或施蒂勒反應條件下與芳基硼酸酯或芳基錫烷偶合，得到化合物(15)。在步驟G中，使用此項技術中已知的條件移除化合物(15)之Boc基團，例如用含三氟乙酸之溶劑(諸如二氯甲烷)，得到化合物(I)。在一些情況下，物質R²及/或R³亦將含

有保護基，該一或多個保護基可在合成序列中，在步驟G之前或之後被移除。

【0162】 如上文關於流程III所展示及描述之化合物(16)、(17)、(18)、(19)及(20)適用作用於製備式(I)化合物之中間物且作為本發明之其他態樣提供。

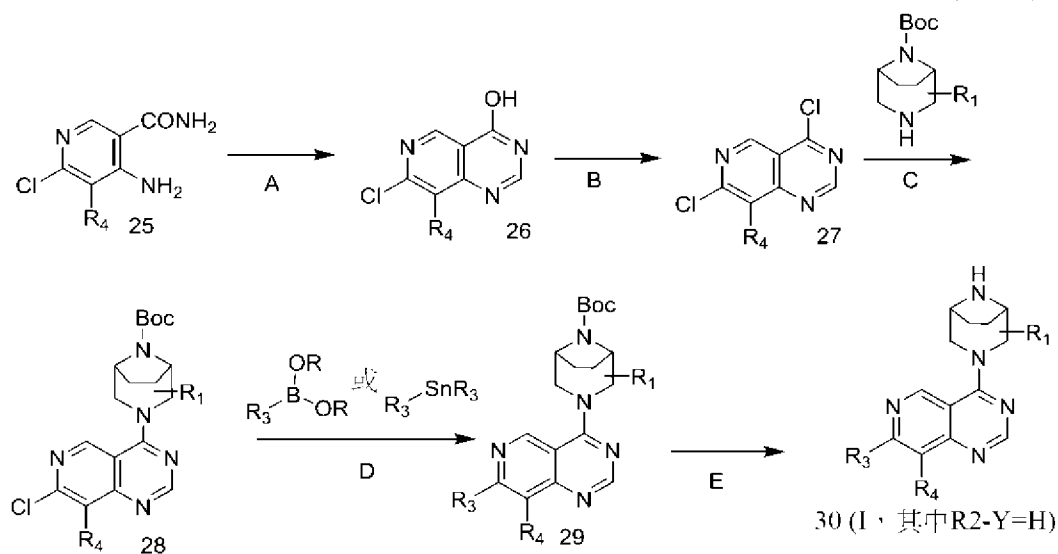


流程IV

【0163】 可根據流程IV製備式(I)化合物，其中除-Y-R²不為氫以外，所有取代基係如關於式I所定義。在步驟A中，在諸如二噁烷之極性溶劑中且在存在諸如N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼之情況下，用苯甲醇取代三氯氮雜喹啉(18)之4-氯，得到化合物(21)。在步驟B中，藉由在諸如二噁烷之極性溶劑中且在存在諸如碳酸鉀之鹼之情況下用具有式H-Y-R²之親核試劑取代化合物(21)之2-氯來引入取代基-Y-R²，得到化合物(20)。在步驟C中，化合物(22)在鈴木或施蒂勒反應條件下與芳基硼酸酯或芳基錫烷偶合，得到化合物(23)。在步驟D中，在諸如乙酸乙酯之溶劑中，在鈀催化之氫化條件下移除化合物(23)之苯甲基，得到化合物(24)。在步驟E中，化合物(24)與視需要經取代之由單Boc保護之二氮雜雙環[3.2.1]辛烷偶合，得到化合物(15)。此反應在諸如N,N-二甲基乙醯

胺之極性溶劑中，用諸如六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲(V)之活化劑進行。在步驟F中，使用此項技術中已知的條件移除化合物(15)之Boc基團，例如用含三氟乙酸之溶劑(諸如二氯甲烷)，得到化合物(I)。在一些情況下，物質 R^2 及/或 R^3 亦將含有保護基，該一或多個保護基可在合成序列中，在步驟G之前或之後被移除。

【0164】 如上文關於流程IV所展示及描述之化合物(21)、(22)、(23)及(24)適用作用於製備式(I)化合物之中間物且作為本發明之其他態樣提供。

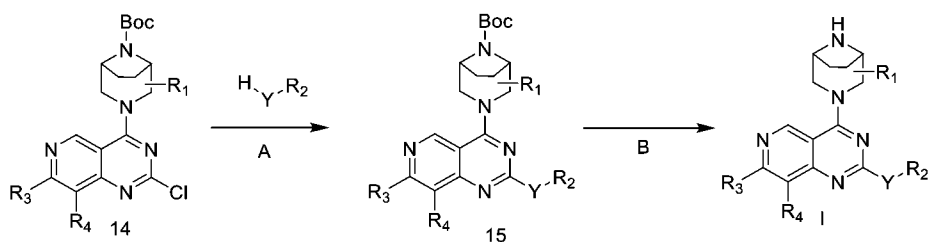


流程V

【0165】 可根據流程V製備式(I)化合物，其中Y為一鍵， R^2 為氫且 R^1 、 R^3 及 R^4 係如關於式I所定義。在步驟A中，菸鹼醯胺衍生物(25)與三甲氧基甲烷在乙酸中反應，得到氮雜喹啉化合物(26)。在步驟B中，用三氯化磷醯及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺進行化合物26之氯化，得到二氯氮雜喹啉(27)。在步驟C中，化合物(27)與視需要經取代之由單Boc保護之二氮雜雙環[3.2.1]辛烷一起在諸如N,N-二甲基乙醯胺之溶劑中且在存在諸如N-乙基-N-異丙基丙-2-胺之鹼之情況下經歷 S_NAr 反應，得到化合物(28)。在步驟D中，化合物(28)在鈴木或施蒂勒反應條件下與芳基硼酸酯或芳基錫烷偶合，得到化合物(29)。在步驟E中，使用此項技術中已知的條件移除化合物(29)之Boc基團，例如用冷的4 N

HCl且在諸如二噁烷之溶劑中，得到化合物(30)。在一些情況下，物質 R^3 亦將含有保護基，該一或多個保護基可在合成序列中，在步驟G之前或之後被移除。

【0166】 如上文關於流程V所展示及描述之化合物(25)、(26)、(27)、(28)及(29)適用作用於製備式(I)化合物之中間物且作為本發明之其他態樣提供。



流程VI

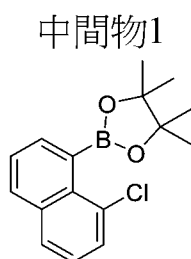
【0167】 可根據流程VI製備式(I)化合物，其中除-Y- R^2 不為氫以外，所有取代基係如關於式I所定義。在步驟A中，化合物(14)在諸如乙腈之極性溶劑中經歷菌頭偶合反應(Sonogashira coupling reaction)，得到化合物(15)。在步驟B中，使用此項技術中已知的條件移除化合物(15)之Boc基團，例如用含三氟乙酸之溶劑(諸如二氯甲烷)，得到化合物(I)。在一些情況下，物質 R^2 及/或 R^3 亦將含有保護/掩蔽基團，其可在合成序列中，在步驟B之前或之後被移除。

【0168】 本發明之化合物可具有一或多個手性中心且可以立體異構混合物(亦即，具有相同構造之在空間中之原子排列方面不同之異構體)形式合成。化合物可以混合物形式使用或可使用熟習此項技術者熟知的用於分離立體異構體及對映異構體之可商購之試劑及習知方法分離個別組分/異構體，例如根據製造商說明書使用CHIRALPAK®(Sigma-Aldrich)或CHIRALCEL®(Diacel Corp)手性層析HPLC管柱。或者，本發明之化合物可使用用於製備個別異構體或對映異構體之光學純、手性試劑及中間物來合成。除非另有指示，否則所有手性(對映異構性及非對映異構性)及外消旋形式皆在本發明之範疇內。除非另有指示，否則當說明書(包括申請專利範圍)提及本發明之化合物時，術語「化合物」應

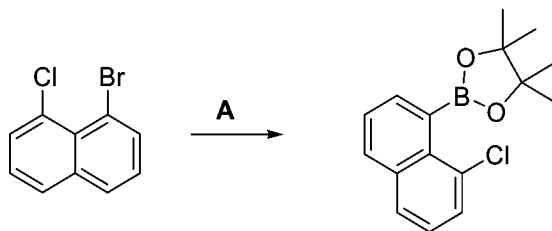
理解為涵蓋所有手性（對映異構性及非對映異構性）及外消旋形式。

【0169】 本發明之化合物可呈無水、溶合或水合形式，且所有此類形式皆包括於本發明之範疇內。

【0170】 以下中間物意欲說明本發明之某些其他具體實例且不意欲限制本發明之範疇。



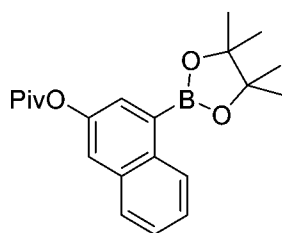
2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（dioxaborolane）



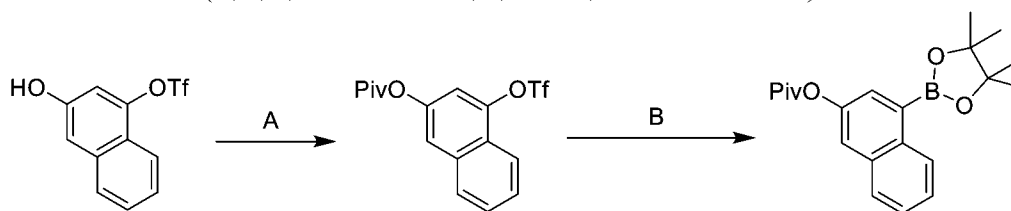
【0171】 步驟A。向1-溴-8-氯萘（20.0 g，82.81 mmol）於二噁烷（414 ml，82.8 mmol）中之溶液中添加KOAc（24.38 g，248.4 mmol）及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（63.09 g，248.4 mmol）且反應物用Ar脫氣15分鐘，接著添加PdCl₂(dppf)（6.059 g，8.281 mmol）。將反應物加熱至95°C保持18小時。過濾黑色混合物且將濾液分配於水（400 mL）與EtOAc（400 mL）之間。水層用EtOAc（2×200 mL）萃取且合併之有機相用鹽水（200 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到黑色固體。固體在2 L燒結漏斗中用己烷至10% EtOAc/己烷溶離，經矽膠塞過濾，得到呈鮮黃色固體狀之經部分純化之產物。此物質藉由分成兩半且用0-8% EtOAc/己烷溶離，在330 g Redisep濾筒（Isolera）上純化來進一步純化。合併來自兩個批料之純淨溶離份且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之產

物 (14.8 g, 62%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.86 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.1, 6.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 12H)。

中間物2



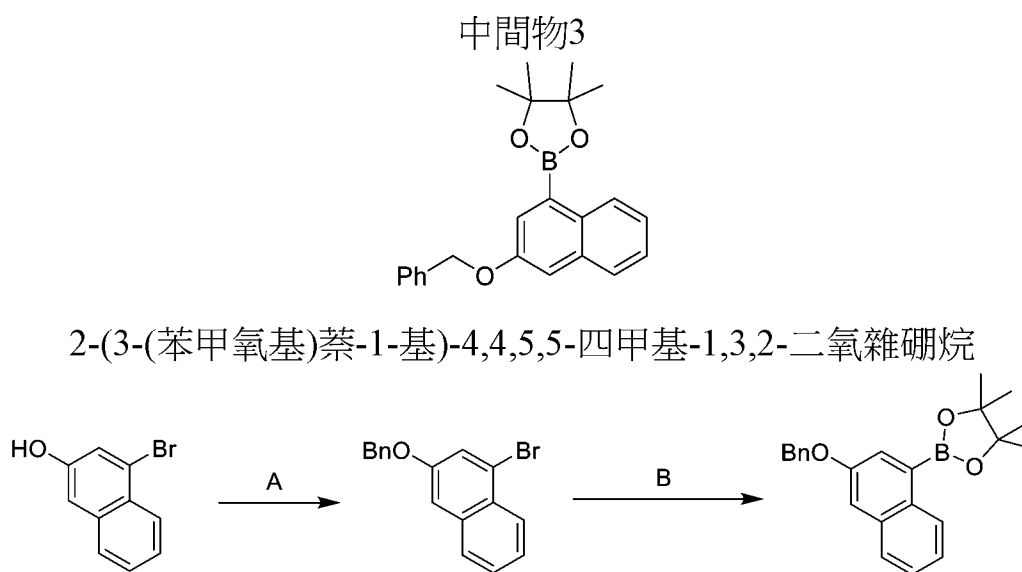
特戊酸4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基酯



【0172】 步驟A：特戊酸4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-2-基酯。使三氟甲烷磺酸3-羟基萘-1-基酯 (1.00 g, 3.42 mmol) 於DCM (17 mL) 中之溶液冷卻至0°C。相繼添加三乙胺 (0.52 mL, 3.8 mmol) 及特戊醯氯 (0.46 mL, 3.8 mmol) 且在0°C下攪拌反應混合物1小時。將反應物升溫至室溫且倒入己烷 (100 mL) 中。有機物用飽和NaHCO₃、水及鹽水 (各10 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發。殘餘物用2至10% EtOAc/己烷溶離，在矽膠上層析，得到特戊酸4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-2-基酯 (1.229 g, 95%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.07-8.02 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。

【0173】 步驟B：特戊酸4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基酯。在100°C下，在N₂氛圍下攪拌特戊酸4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-2-基酯 (1.220 g, 3.24 mmol)、乙酸鉀 (0.95 g, 9.7 mmol, 3當量)、1,1'-雙(二苯基膦)

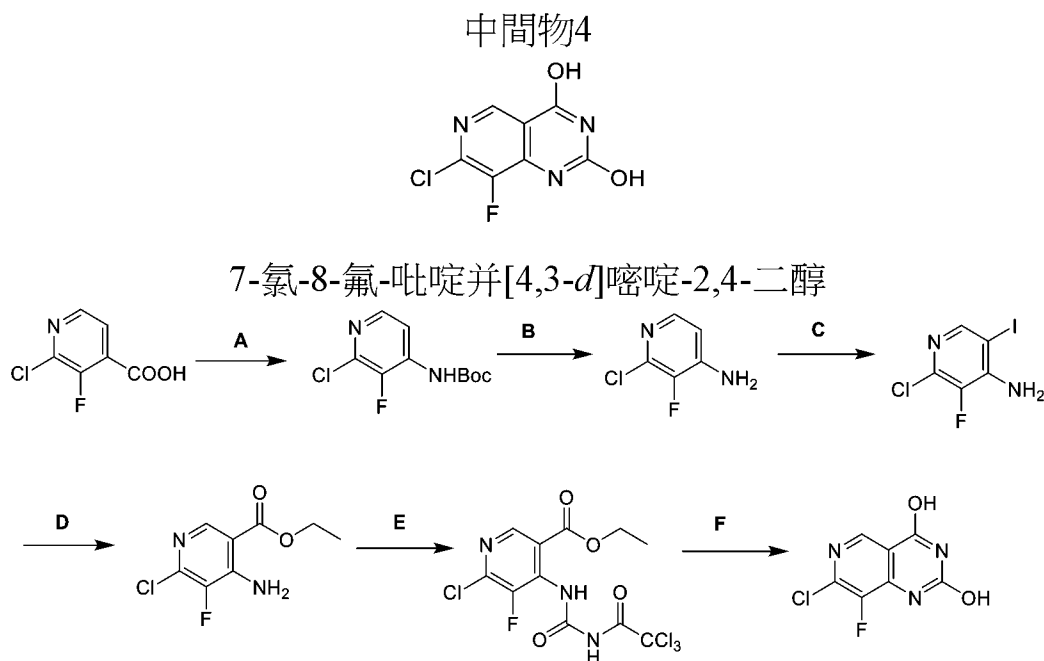
基)二茂鐵(90 mg, 0.16 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀二氯甲烷加合物(132 mg, 0.16 mmol, 0.05當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)(1.207 g, 4.76 mmol)及二噁烷(15 mL)之混合物5小時。將反應物冷卻至室溫且分配於EtOAc及己烷之混合物(20 mL/100 mL)與水(50 mL)之間。分離各層。有機層用水及鹽水(各20 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。殘餘物用20至50%二氯甲烷/己烷溶離,在矽膠上層析,得到特戊酸4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基酯(0.778 g, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.75 (dm, *J* ~8.3 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 1.40 (s, 12H), 1.39 (s, 9H)。



【0174】 步驟A. 3-(苯甲氧基)-1-溴萘。4-溴萘-2-醇(5.0 g, 22.41 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液用氫化鈉(986 mg, 60%, 24.66 mmol)處理且在N₂下加熱至50°C保持1小時。在冷卻至室溫之後,相繼添加苯甲基溴(3.47 mL, 29.1 mmol)及碘化四丁基銨(828 mg, 2.24 mmol)。攪拌混合物16小時且接著分配於水(200 mL)與EtOAc(200 mL)之間。水層用EtOAc(2×100 mL)萃取且合併之有機相用水(4 x 100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌,接著經Na₂SO₄脫水,過濾

且濃縮。用0-15% EtOAc/己烷溶離，接著用0-5%EtOAc/己烷第二次溶離，藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到3-(苯甲氧基)-1-溴萘 (6.16 g, 19.7 mmol, 88%)。

【0175】 步驟B. 2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷在二噁烷 (20 mL) 中合併3-(苯甲氧基)-1-溴萘 (1.23 g, 3.93 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (2.99 g, 11.8 mmol) 及乙酸鉀 (1.16 g, 11.8 mmol) 且用Ar吹掃5分鐘。添加PdCl₂(dppf) (0.287 g, 0.393 mmol) 且將反應物加熱至95°C 保持6小時，且接著在室溫下攪拌16小時。將混合物分配於水 (100 mL) 與EtOAc (50 mL) 之間且用EtOAc (2×30 mL) 萃取水層。合併之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用0-15% EtOAc/己烷溶離藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.25 g, 3.47 mmol, 88%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 8.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 7H), 5.19 (s, 2H), 1.41 (s, 12H)。



【0176】 步驟A. N-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯。在氮氣下，在

110°C下攪拌2-氯-3-氟-吡啶-4-甲酸 (180 g, 1.03 mol, 1.0當量)、4 Å分子篩 (300 g) 及Et₃N (311 g, 3.08 mol, 428 mL, 3.0當量) 於甲苯 (1.3 L) 及*t*-BuOH (1.01 kg, 13.6 mol, 1.3 L, 13.3當量) 中之混合物0.5小時。將混合物冷卻至25°C且添加二苯基磷醯基疊氮化物 (423 g, 1.54 mol, 333 mL, 1.5當量)。在110°C下攪拌混合物5小時。在完成後，混合物用水 (2000 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×2000 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (1×2000 mL) 洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1) 純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之N-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 (197 g, 799 mmol, 78%產率, 100%純度)。LCMS [ESI, M+1]: 247; LCMS [ESI, M-55]: 191。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = 8.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)。

【0177】 步驟B. 2-氯-3-氟-吡啶-4-胺。向N-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯 (199 g, 807 mmol, 1.0當量) 於MeCN (250 mL) 中之溶液中添加HCl/二噁烷 (4 M, 796 mL, 3.95當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。在完成後，過濾混合物，且濾餅用飽和NaHCO₃溶液 (2000 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×2000 mL) 萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-氯-3-氟-吡啶-4-胺 (107 g, 731 mmol, 91%產率, 99.9%純度) 且未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS [ESI, M+1]: 147。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = 7.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H)。

【0178】 步驟C. 2-氯-3-氟-5-碘基-吡啶-4-胺。向2-氯-3-氟-吡啶-4-胺 (107 g, 730 mmol, 1.0當量) 及NIS (197 g, 876 mmol, 1.2當量) 於MeCN (550 mL) 中之溶液中添加單水合對甲苯磺酸 (6.94 g, 36.5 mmol, 0.05當量)。在70°C下攪拌混合物16小時。在完成後，用水 (300 mL) 及乙酸乙酯 (2000 mL) 稀釋混合物。有機層用飽和Na₂CO₃溶液 (2×1500 mL)、飽和Na₂SO₃ (1×2000 mL) 溶液及

鹽水 (1×1500 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-氯-3-氟-5-碘基-吡啶-4-胺 (190 g, 676 mmol, 93%產率, 97.2%純度) 且未經進一步純化即用於後續步驟中。LCMS [ESI, M+1]: 273。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = 8.06 (s, 1H)。

【0179】 步驟D. 4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸酯。在氮氣下，向2-氯-3-氟-5-碘基-吡啶-4-胺 (78.4 g, 288 mmol, 1.0當量) 於EtOH (1500 mL) 中之溶液中添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20.2 g, 28.8 mmol, 0.1當量) 及Et₃N (105 g, 1.04 mol, 144 mL, 3.61當量)。懸浮液在真空中脫氣且用氮氣吹掃若干次。在80°C下，在CO₂ (15.0 psi) 下攪拌混合物15小時。在完成後，過濾混合物且在真空中濃縮濾液以去除70%的MeOH，且過濾殘餘物。在真空中濃縮合併之濾餅。獲得呈黃色固體狀之4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸乙酯 (142 g, 粗物質)。LCMS [ESI, M+1]: 219。¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ = 8.36 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0180】 步驟E. 乙基-6-氯-5-氟-4-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]吡啶-3-甲酸酯。在25°C下，向4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸乙酯 (20.3 g, 73.2 mmol, 1.0當量) 於THF (60 mL) 中之溶液中添加異氰酸2,2,2-三氯乙醯酯 (20.7 g, 110 mmol, 13.0 mL, 1.5當量)。在25°C下攪拌混合物10分鐘。在完成後，在真空中濃縮混合物。粗產物在25°C下用MTBE (200 mL) 濕磨5分鐘。獲得呈灰色固體狀之6-氯-5-氟-4-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]吡啶-3-甲酸乙酯 (29.3 g, 67.74 mmol, 92%產率, 94.1%純度)。LCMS [ESI, M+1]: 408。

【0181】 步驟F. 7-氯-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2,4-二醇。在25°C下，向6-氯-5-氟-4-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]吡啶-3-甲酸乙酯 (29.3 g, 63.1 mmol, 1.0當量) 於MeOH (290 mL) 中之溶液中添加NH₃•MeOH (29 mL, 20%純度)。在25°C下攪拌混合物1小時。在完成後，在真空中濃縮混合物。粗產物在25°C下

中間物5

CC(C)(C)OC(=O)N1C2=CC=C(C=C2N1)C(F)=C(Cl)N=C(Cl)N1C2=CC=CC=C2N1C3=CC=CC=C3C3

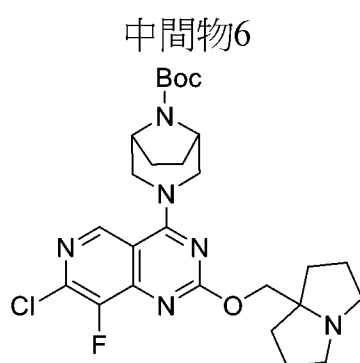
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10 from compound 1.

Compound 1 (2-chloro-5-fluoro-7-hydroxyquinazolin-4(3H)-one) reacts with reagent A (1,1'-bis(4-chlorophenyl)-4,4'-bipyridine) to form intermediate 2 (2,6-dichloro-5-fluoroquinazolin-4(3H)-one).

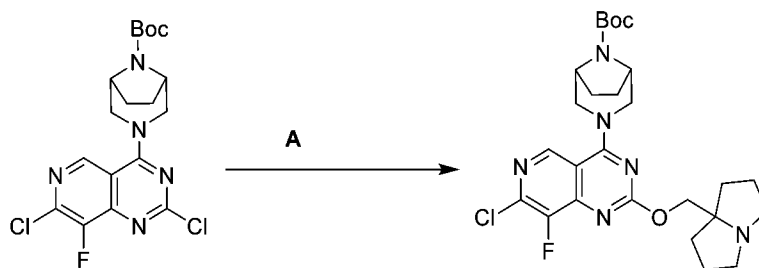
Intermediate 2 then reacts with reagent B (1,4-bis(4-chlorophenyl)-1,4'-bipyridine) to form the final product 10 (2-(1,4-bis(4-chlorophenyl)-1,4'-bipyridin-2-yl)-2,6-dichloro-5-fluoroquinazolin-4(3H)-one).

【0183】 步驟B. 第三丁基-3-(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯。在-40℃下，向2,4,7-三氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶（6.5 g，粗物質）及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（20 g，155 mmol，26.9 mL）於二氯甲烷（20 mL）中之溶液中添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

(4.92 g, 23.2 mmol)。在 -40°C 下攪拌0.5小時之後，混合物用水(20 mL)稀釋，用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮，得到第三丁基-3-(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(4 g, 兩個步驟, 42%產率)。黃色油。
LCMS [ESI, M+1]: 428。



(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

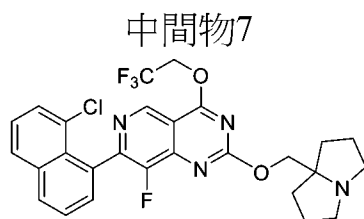


【0184】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在 80°C 下攪拌第三丁基-3-(2,7-二氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(2 g, 4.67 mmol, 1.0當量)、(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇(1.32 g, 9.34 mmol, 2.0當量)及DIEA(1.81 g, 14.0 mmol, 2.44 mL, 3.0當量)於二噁烷(30 mL)中之混合物6小時。在完成之後，混合物用水(30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(2×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水(甲酸, 0.1%)/乙腈]純化殘餘

第76頁，共 864 頁(發明說明書)

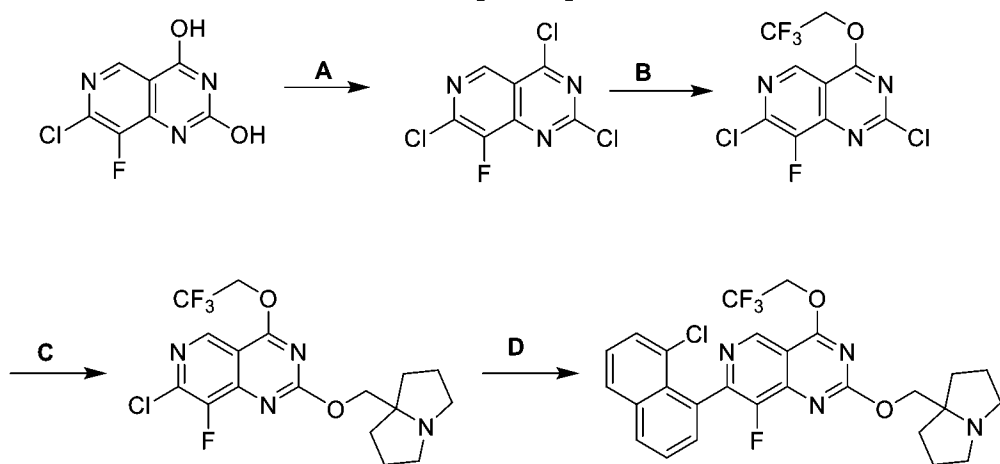
FCP-063857

物，得到標題化合物（1.83 g，73%產率）。黃色固體。LCMS (ESI, M+1): 533。



7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)

吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0185】 步驟A. 2,4,7-三氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0℃下，向-氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇（20 g，92.8 mmol，1.00當量）於甲苯（100 mL）中之混合物中添加POCl₃（42.7 g，278 mmol，25.9 mL，3.00當量）及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（36.0 g，278 mmol，48.5 mL，3.00當量）。在110℃下攪拌混合物3小時。在完成之後，在40℃下，在減壓下濃縮混合物至乾燥，得到呈黑色油狀之2,4,7-三氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶（23.4 g，粗物質）。

【0186】 步驟B. 2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0℃下，向2,2,2-三氟乙醇（11.1 g，111 mmol，8.01 mL，1.20當量）於甲苯（200 mL）中之溶液中添加t-BuONa（26.7 g，278 mmol，3.00當量）。首先在10℃下攪拌混合物0.5小時。接著，在-10℃下，將上述混合物添加至含2,4,7-三氯-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶（23.4 g，92.7 mmol，1.00當量）之甲苯（200 mL）中。在添加

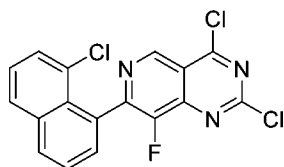
之後，在-10℃-25℃下攪拌混合物16小時。在監測之後，在0℃下，向其中添加t-BuONa（1.78 g，18.5 mmol，0.2當量）及2,2,2-三氟乙醇（1.85 g，18.5 mmol，1.33 mL，0.20當量）於甲苯（20.0 mL）中之混合物。在25℃下繼續攪拌混合物30小時。在完成之後，將混合物倒在SiO₂管柱上，藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=30/1至10/1）純化，且接著藉由逆相急驟層析（0.1%甲酸條件）進一步純化，得到2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（16.3 g，55.6%產率）；黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 316。

【0187】 步驟C. 7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0-5℃下，向(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（17.9 g，126 mmol，2.00當量）、4Å MS（15.0公克及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（16.4 g，126 mmol，22.0 mL，2.00當量）於2-甲基四氫呋喃（200 mL）中之混合物中添加含2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（20.0 g，63.3 mmol，1.00當量）之2-甲基四氫呋喃（200 mL）。在0-25℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，過濾混合物且用乙酸乙酯（100 mL）洗滌。用飽和NH₄Cl水溶液（300 mL）淬滅濾液，且分離有機層且經無水Na₂SO₄脫水。過濾混合物且在40℃下，在減壓下濃縮濾液至乾燥。在25℃下，用CH₃CN（20 mL）濕磨粗產物15分鐘且過濾，在40℃下，在真空中乾燥濾餅，得到標題化合物（18.2 g，64.6%產率）。淺黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 5.03 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.23-3.05 (m, 2H), 2.67 (td, *J* = 6.8, 10.4 Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 421。

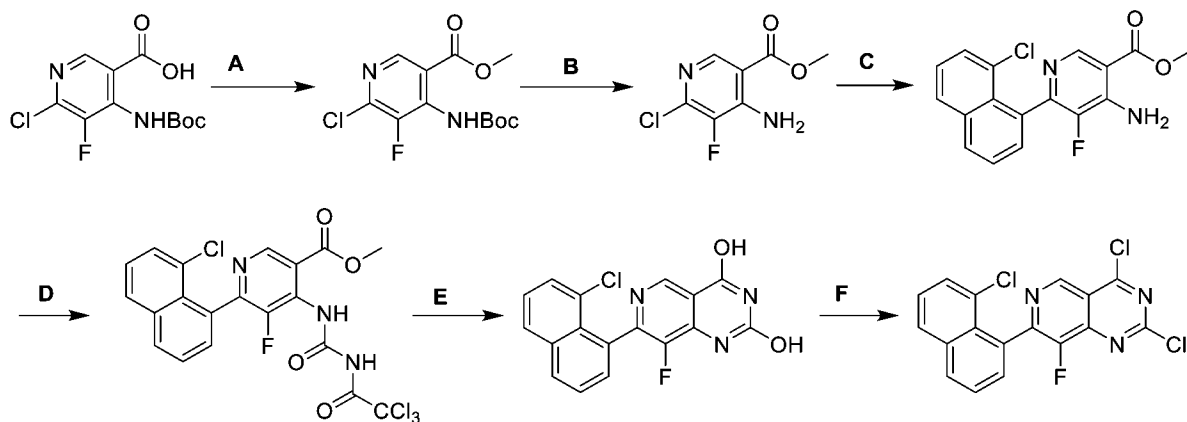
【0188】 步驟D. 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在25℃下，向7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（5.00 g，11.9 mmol，1.00當量）、(8-氯萘-1-基)三甲基錫烷（7.73 g，23.8 mmol，2.00當量）於

甲苯 (150 mL) 中之混合物中添加4Å MS (5.00 g)。在25°C下攪拌混合物1小時。接著，在25°C下，向其中添加CuI (792 mg, 4.16 mmol, 0.35當量)、Pd(dppf)Cl₂ (1.30 g, 1.78 mmol, 0.15當量) 及BINAP (1.85 g, 2.97 mmol, 0.25當量)。混合物在真空中脫氣且在30分鐘內用N₂吹掃若干次。接著，將混合物加熱至90°C且攪拌2小時。將混合物冷卻至25°C且接著在25°C下，向其中添加(8-氯萘-1-基)三甲基錫烷 (1.93 g, 5.94 mmol, 0.50當量)。將混合物加熱至90°C且攪拌1小時。在完成之後，過濾混合物且在40°C下，在減壓下濃縮濾液至乾燥。藉由逆相急驟層析 (0.1%甲酸條件) 純化粗產物，得到標題化合物 (2.3 g, 33.9%產率)；黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 5.08 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.32 (br d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.82-1.72 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 547。

中間物8



2,4-二氯-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘓啶



【0189】 步驟A. 4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯。向

4-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-氯-5-氟菸鹼酸 (14.3 g, 49.2 mmol, 1當量) 於MeOH

第79頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

(70 mL) 及甲苯 (210 mL) 中之溶液中緩慢添加TMSCHN₂ (2 M於己烷中, 44.3 mL, 1.8當量)。在15°C下攪拌2小時之後, 用2 N HCl (100 mL) 淬滅混合物且分離各層。有機相相繼用飽和NaHCO₃水溶液 (150 mL) 及鹽水 (150 mL) 洗滌。有機層經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (石油醚/乙酸乙酯 10/1至1/1) 純化殘餘物, 得到4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯 (15 g, 91%)。無色油; R_f=0.50 (3:1石油醚/乙酸乙酯); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.57-1.49 (m, 9H); LCMS [ESI, M+1]: 305。

【0190】 步驟B. 4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯。在0°C下, 向4-(第三丁氧基羰基胺基)-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯 (15 g, 49.2 mmol, 1.0當量) 於MeCN (150 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 290 mL, 23.6當量)。在15°C下攪拌混合物0.5小時且在減壓下移除溶劑。殘餘物用飽和Na₂CO₃溶液 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。有機層經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮, 得到4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯 (9.07 g, 89%), 其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。橙色固體; LCMS [ESI, M+1]: 205。

【0191】 步驟C. 4-胺基-6-(8-氯-1-萘基)-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯。將4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯 (6 g, 29.3 mmol, 1.0當量)、(8-氯萘-1-基)三甲基錫烷 (21.0 g, 64.5 mmol, 2.2當量)、CuI (1.68 g, 8.80 mmol, 0.3當量)、Pd(dppf)Cl₂ (2.15 g, 2.93 mmol, 0.1當量) 及BINAP (3.65 g, 5.87 mmol, 0.2當量) 於甲苯 (120 mL) 中之混合物脫氣且接著在N₂下加熱至100°C保持11小時。過濾混合物且在真空中濃縮濾液。殘餘物用水 (50 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×60 mL) 萃取。有機層經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。藉由層析 (Al₂O₃, 石油醚/乙酸乙酯 30/1至1/1) 純化殘餘物。產物在15°C下用混合溶液 (DMAc/甲醇1/2, 30 mL) 濕磨10分鐘, 得到4-胺基-6-(8-氯-1-萘基)-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯 (5.33 g, 54%)。黃

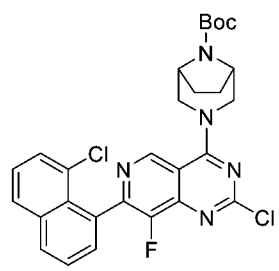
色固體；Rf=0.20（3:1石油醚/乙酸乙酯）；LCMS [ESI, M+1]: 331。

【0192】 步驟D. 6-(8-氯-1-萘基)-5-氟-4-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]吡啶-3-甲酸甲酯。向4-胺基-6-(8-氯-1-萘基)-5-氟-吡啶-3-甲酸甲酯(5.5 g, 16.6 mmol, 1.0當量)於THF (82 mL)中之溶液中逐滴添加異氰酸2,2,2-三氯乙醯酯(3.45 g, 18.3 mmol, 2.17 mL, 1.1當量)。在15°C下攪拌混合物10分鐘且在真空中濃縮混合物。殘餘物在15°C下用MTBE (20 mL)濕磨15分鐘，得到6-(8-氯-1-萘基)-5-氟-4-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]吡啶-3-甲酸甲酯(8 g, 粗物質)。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 520。

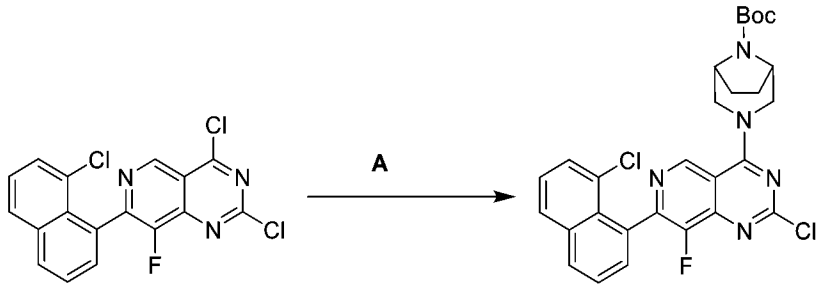
【0193】 步驟E. 7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇。在15°C下攪拌6-(8-氯-1-萘基)-5-氟-4-[(2,2,2-三氯乙醯基)胺甲醯基胺基]吡啶-3-甲酸甲酯(8 g, 15.4 mmol, 1.0當量)於NH₃•MeOH (20 mL, 20%純度)中之懸浮液0.5小時，在真空中濃縮混合物。殘餘物在15°C下用MTBE (30 mL)濕磨15分鐘，得到7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(5.3 g, 兩個步驟, 93%)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.59-8.27 (m, 1H), 8.24-8.13 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 3.59-3.31 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 342。

【0194】 步驟F. 2,4-二氯-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下攪拌POCl₃ (1.62 g, 10.6 mmol, 985 μL, 36.2當量)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (189 mg, 1.46 mmol, 255 μL, 5.0當量)之溶液，接著添加7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇 (0.1 g, 293 μmol, 1.0當量)。在110°C下攪拌懸浮液1小時，在真空中濃縮混合物，得到2,4-二氯-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.11 g, 粗物質)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。黑色油。

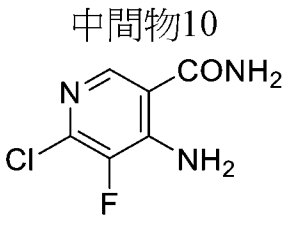
中間物9



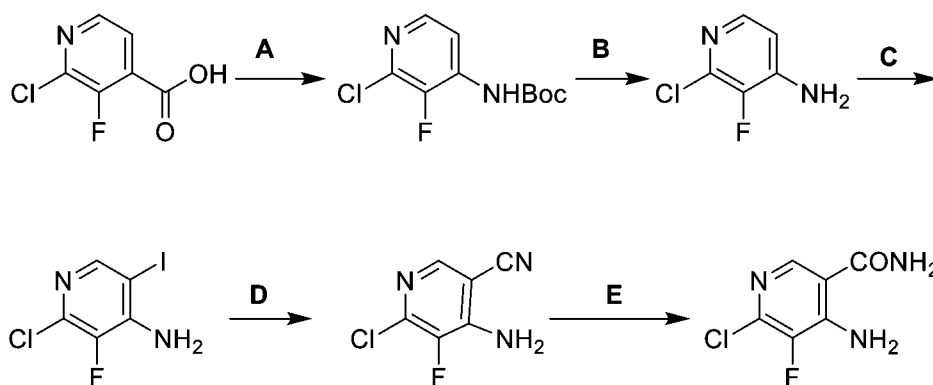
3-[2-氯-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0195】 步驟A. 3-[2-氯-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在-40℃下，向2,4-二氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶（2.11 g，5.57 mmol，1.0當量）於DCM（40 mL）中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（3.60 g，27.9 mmol，4.85 mL，5.0當量）直至將所得混合物之pH值調節至8，接著添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（1.06 g，5.02 mmol，0.9當量）。接著，在-40℃下攪拌混合物0.5小時，向水（50 mL）中添加混合物且分離各層。用乙酸乙酯（50 mL）萃取水相。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由層析（Al₂O₃，石油醚/乙酸乙酯10/1至1/1）純化殘餘物，得到3-[2-氯-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（2 g，63%）。黃色固體；R_f=0.30（石油醚/乙酸乙酯3/1）；LCMS [ESI, M+1]: 554。



4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲醯胺



【0196】 步驟A. *N*-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯。在氮氣下，在110°C下攪拌2-氯-3-氟-吡啶-4-甲酸（180 g，1.03 mol，1.0當量）、4 Å分子篩（300 g）及Et₃N（311 g，3.08 mol，428 mL，3.0當量）於甲苯（1.3 L）及*t*-BuOH（1.01 kg，13.6 mol，1.3 L，13.3當量）中之混合物0.5小時。將混合物冷卻至25°C且添加二苯基磷醯基疊氮化物（423 g，1.54 mol，333 mL，1.5當量）。在110°C下攪拌混合物5小時。在完成後，混合物用水（2000 mL）稀釋且用乙酸乙酯（2×2000 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（1×2000 mL）洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1）純化殘餘物。獲得呈白色固體狀之*N*-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯（197 g，799 mmol，78%產率，100%純度）。LCMS [ESI, M+1]: 247; LCMS [ESI, M-55]: 191。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.11 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)。

【0197】 步驟B. 2-氯-3-氟吡啶-4-胺。向*N*-(2-氯-3-氟-4-吡啶基)胺基甲酸第三丁酯（199 g，807 mmol，1.0當量）於MeCN（250 mL）中之溶液中添加HCl/二噁烷（4 M，796 mL，3.95當量）。在25°C下攪拌混合物2小時。在完成後，過濾混合物，且濾餅用飽和NaHCO₃溶液（2000 mL）稀釋且用乙酸乙酯（2×2000 mL）萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-氯-3-氟吡啶-4-胺（107 g，91%產率）。LCMS [ESI, M+1]: 147。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 7.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H)。

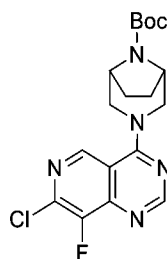
【0198】 步驟C. 2-氯-3-氟-5-碘基吡啶-4-胺。向2-氯-3-氟吡啶-4-胺（107 g，730 mmol，1.0當量）及NIS（197 g，876 mmol，1.2當量）於MeCN（550 mL）中之溶液中添加單水合對甲苯磺酸（6.94 g，36.5 mmol，0.05當量）。在70℃下攪拌混合物16小時。在完成後，用水（300 mL）及乙酸乙酯（2000 mL）稀釋混合物。有機層用飽和Na₂CO₃溶液（2×1500 mL）、飽和Na₂SO₃（2000 mL）溶液及鹽水（1500 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。獲得呈黃色固體狀之2-氯-3-氟-5-碘基吡啶-4-胺（190 g，93%產率）。LCMS [ESI, M+1]: 273。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ = 8.06 (s, 1H)。

【0199】 步驟D. 4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲腈。在N₂下，在25℃下向2-氯-3-氟-5-碘基吡啶-4-胺（440 g，1.61 mol，1.0當量）及4Å MS（150 g）於DMF（3.5 L）中之混合物中一次性添加Pd(PPh₃)₄（93.31 g，80.75 mmol，0.05當量）及Zn(CN)₂（246.54 g，2.10 mol，133.27 mL，1.3當量）。接著，將混合物加熱至100℃且攪拌2小時。將混合物冷卻至20℃，接著倒入鹽水（2000 mL）中且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯（2000 mL×6）萃取水相。合併之有機相用鹽水（2000 mL×3）洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。粗產物（1100 g）在25℃下用乙酸乙酯（100 mL）濕磨30分鐘，過濾且在真空中濃縮。獲得呈黃色固體狀之4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲腈（230 g，83%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H)。

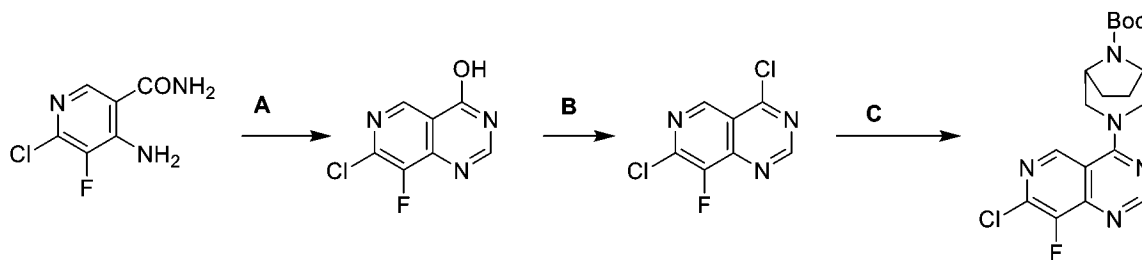
【0200】 步驟E. 4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲醯胺。在10℃下，向H₂SO₄（146 g，1.46 mol，79.3 mL，98%純度，5.0當量）中添加4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲腈（50 g，291 mmol，1.0當量）。將反應混合物加熱至60℃保持1小時。在完成後，在攪拌下將反應混合物倒入冰水（1 L）中。黃色固體沈澱。過濾混合物。濾餅用飽和NaHCO₃（50 mL）濕磨且過濾。用固體Na₂CO₃將合併之濾液鹼化至pH=7。黃色固體沈澱。過濾混合物。用水（2×10 mL）洗滌濾餅。合併之濾餅在真空中

脫水，得到4-胺基-6-氯-5-氟-吡啶-3-甲醯胺（44 g，80%產率）。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 190；¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.77-7.47 (m, 3H)。

中間物11



(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(7-氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯



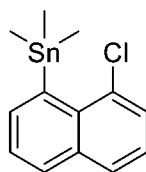
【0201】 步驟A. 7-氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇。向4-胺基-6-氯-5-氟菸鹼醯胺（4 g，21.1 mmol，1.0當量）於乙酸（40 mL）中之溶液中逐滴添加三甲氧基甲烷（49.3 g，464 mmol，50.9 mL，22當量）。在135℃下攪拌混合物2小時。混合物用水（150 mL）稀釋且用乙酸乙酯（2×100 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（60 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用乙腈（10 mL）濕磨殘餘物，得到7-氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（2.2 g，52%產率）。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.99 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)。LCMS [ESI, M+1]: 200。

【0202】 步驟B. 4,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。向7-氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-醇（2.2 g，11.0 mmol，1.0當量）於N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（2.85 g，

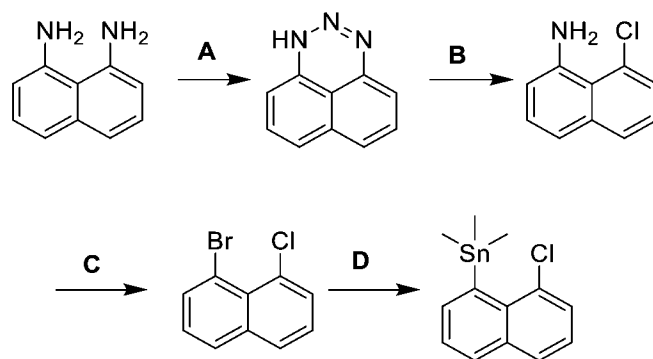
22.0 mmol, 3.84 mL, 2當量) 中之溶液中添加 POCl_3 (82.5 g, 538 mmol, 50 mL, 48.8當量)。在 110°C 下攪拌混合物3小時。在真空中濃縮混合物, 得到4,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (8.3 g, 粗物質)。黃色固體。

【0203】 步驟C. (1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向4,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (7.8 g, 粗物質) 及(1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (9.11 g, 42.9 mmol) 於二氯甲烷(80 mL)中之溶液中添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(23.1 g, 179 mmol, 31.2 mL)。在 15°C 下攪拌混合物1小時。在完成之後, 混合物用水(150 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(60 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在真空中濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(8 mL)濕磨且過濾。濾餅在真空中脫水, 得到(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(7-氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (2 g, 兩個步驟, 46%)。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.56 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.38 (br s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.67 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H)。LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 394。

中間物12



(8-氯-1-萘基)-三甲基-錫烷



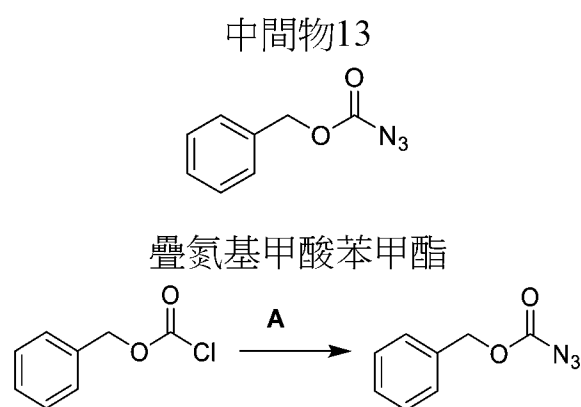
【0204】 步驟A. 1*H*-萘并[1,8-*de*][1,2,3]三吡。在冷水浴下，經2小時之時段向萘-1,8-二胺（100 g，632 mmol，1當量）於AcOH（200 mL）及EtOH（1000 mL）中之溶液中逐滴添加亞硝酸異戊酯（72.6 g，619 mmol，83.4 mL，0.98當量），同時將溫度控制在18與21℃之間。在添加之後，在25℃下攪拌所得紅色懸浮液16小時。藉由過濾收集固體，用乙醇（2×500 mL）洗滌且在真空中脫水，得到1*H*-萘并[1,8-*de*][1,2,3]三吡（84 g，496 mmol，79%產率）。紅色結晶固體；LCMS [ESI, M+1]: 170。

【0205】 步驟B. 8-氯萘-1-胺。向1*H*-萘并[1,8-*de*][1,2,3]三吡（84 g，496 mmol，1當量）於HCl（1.5 L）中之溶液中添加Cu（2.10 g，33.1 mmol，234 μ L，0.07當量）。在25℃下攪拌混合物12小時。所得混合物用水（500 mL）稀釋且在85℃下加熱30分鐘。過濾所得幾乎透明的水溶液，冷卻，用氨水鹼化（直至石蕊試紙變成藍色）且用乙醚乙酸酯（2×1000 mL）萃取溶液。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=200/1至5/1）純化殘餘物，得到8-氯萘-1-胺（57 g，259 mmol，52%產率，81%純度）。紅色固體；LCMS [ESI, M+1]: 178。

【0206】 步驟C. 1-溴-8-氯萘。在-5℃下，向8-氯萘-1-胺（57 g，320 mmol，1當量）及TsOH·H₂O（219 g，1.16 mol，3.6當量）於MeCN（1000 mL）中之溶液中添加NaNO₂（39.8 g，577 mmol，1.8當量）及CuBr（138 g，963 mmol，29.3 mL，3當量）於H₂O（120 mL）中之溶液，接著在25℃下攪拌反應混合物12小時。將反應混合物添加至飽和Na₂SO₃溶液（100 mL）中，攪拌15分鐘且接著用乙酸

乙酯 (3×1000 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (500 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚) 純化殘餘物，得到1-溴-8-氯萘 (56 g, 229 mmol, 72%產率, 99%純度)。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 1.2, 8.4, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.2, 8.4, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H)。

【0207】 步驟D. (8-氯萘-1-基)三甲基錫烷。在N₂下，在100℃下，向1-溴-8-氯萘 (37 g, 153 mmol, 1.0當量) 及三甲基(三甲基錫烷基)錫烷 (151 g, 460 mmol, 95.3 mL, 3當量) 於甲苯 (750 mL) 中之混合物中一次性添加Pd(PPh₃)₄ (17.7 g, 15.3 mmol, 0.1當量)。在100℃下攪拌混合物12小時。反應混合物用H₂O (500 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×1 L) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (3×500 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=1:0) 純化殘餘物且接著藉由逆相急驟層析[水 (0.1%FA/乙腈)] 進一步純化，得到(8-氯萘-1-基)三甲基錫烷 (47 g, 144 mmol, 94%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.82 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41- 7.34 (m, 1H), 0.52-0.34 (m, 9H)。



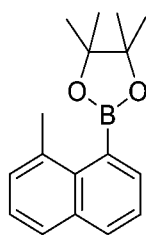
【0208】 步驟A. 疊氮基甲酸苯甲酯。在10℃下，將氯甲酸苯甲酯 (100 mg, 586 μmol, 83.3 μL, 1.0當量) 添加至經充分攪拌之NaN₃ (45.7 mg, 703 μmol,

第88頁，共 864 頁(發明說明書)

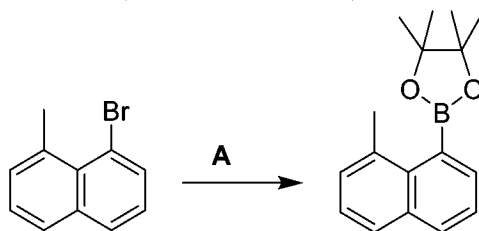
FCP-063857

1.2當量)於丙酮(10 mL)中之懸浮液中。在10°C下攪拌混合物1小時。接著，將混合物倒入矽藻土墊中。收集濾液且藉由旋轉蒸發來濃縮，得到呈無色油狀之*N*-重氮胺基甲酸苯甲酯(100 mg，粗物質)且未經純化即用於下一步驟中。

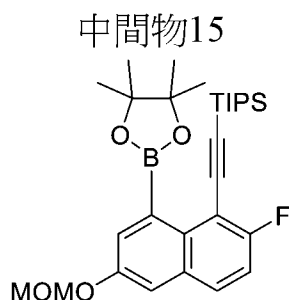
中間物14



4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷

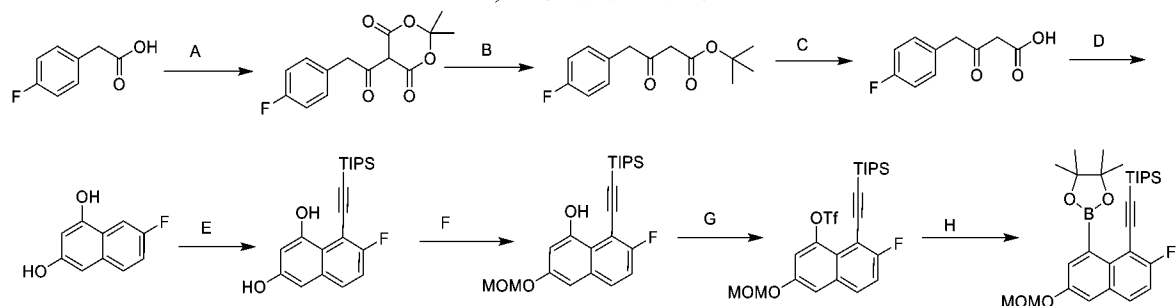


【0209】 步驟A. 4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。向1-溴-8-甲基萘(0.700 g, 3.17 mmol)於二噁烷(15.8 ml)中之溶液中添加乙酸鉀(0.932 g, 9.50 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)(2.41 g, 9.50 mmol)且反應物用N₂充氣15分鐘，接著添加PdCl₂(dppf)(0.232 g, 0.317 mmol)。將反應物加熱至95°C保持18小時。在真空中濃縮反應物且溶解於DCM中。漿料經GF/F濾紙過濾且在真空中濃縮有機物。該物質使用10-->100%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑層析兩次，得到4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(576 mg, 2.15 mmol, 68%產率)。HPLC(5-95% ACN/H₂O+0.1%TFA)3.701 min。



((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔

基)三異丙基矽烷



【0210】 步驟A. 5-(2-(4-氟苯基)乙醯基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮。

向2-(4-氟苯基)乙酸 (500 g, 3.24 mol, 1當量)、米氏酸 (Meldrum's acid) (514 g, 3.57 mol, 1.1當量)、DMAP (33.7 g, 275 mmol, 0.085當量) 於CH₃CN (1500 mL) 中之溶液中添加DIPEA (901 g, 6.97 mol, 1.21 L, 2.15當量) 同時保持溫度低於45°C, 且接著經3小時緩慢添加特戊醯氯 (430 g, 3.57 mol, 439 mL, 1.1當量) 同時保持溫度低於45°C。在45°C下攪拌所得溶液3小時。將混合物溶液冷卻至0°C, 接著緩慢添加1 N HCl (5 L) 且在0°C下攪拌所得溶液2小時。產生一批固體且過濾混合物, 得到粗黃色固體。粗物質用CH₃CN/H₂O (3 L/12 L) 洗滌, 得到5-(2-(4-氟苯基)乙醯基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (800 g, 88%產率)。白色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 15.35 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 1.72 (s, 6H)。

【0211】 步驟B. 4-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸第三丁酯。在90°C下攪拌5-(2-(4-氟苯基)乙醯基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (1 kg) 於t-BuOH (3 L) 中之溶液2小時, 接著濃縮混合物溶液得到粗固體且用石油醚 (350 mL) 洗滌粗固體,

得到4-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸第三丁酯 (850 g, 94%產率)。淺黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.27-7.18 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0212】 步驟C. 4-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸。在20℃下攪拌4-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸第三丁酯 (800 g, 3.17 mol, 1當量) 及TFA (2.46 kg, 21.6 mol, 1.6 L, 6.81當量) 於DCM (1.6 L) 中之溶液1小時。將混合物濃縮至乾燥。用石油醚 (500 mL) 洗滌殘餘物，得到4-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸 (516 g, 83%產率)。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 10.01 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H)。

【0213】 步驟D. 7-氟萘-1,3-二醇。在25℃下攪拌4-(4-氟苯基)-3-側氧基丁酸 (450 g, 2.29 mol, 1當量) 於CF₃SO₃H (8.5 kg, 56 mol, 5 L, 25當量) 中之溶液24小時，將反應物冷卻至0℃且緩慢添加至冰水 (15 L) 中。形成沈澱物且過濾混合物，得到粗產物。接著，用石油醚 (1 L) 將粗物質製成漿料且過濾，得到7-氟萘-1,3-二醇 (325 g, 79%產率)。淺黃色固體。

【0214】 步驟E. 7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1,3-二醇。在N₂下，向7-氟萘-1,3-二醇 (120 g, 673 mmol, 1當量)、2-溴乙炔基(三異丙基)矽烷 (184 g, 707 mmol, 1.05當量)、AcOK (132 g, 1.34 mol, 2當量) 於二噁烷 (800 mL) 中之混合物中添加二氯矽;1-異丙基-4-甲基-苯二聚體 (41.3 g, 67.4 mmol, 0.1當量)。在110℃下攪拌混合物2小時。過濾混合物且濃縮，得到殘餘物。接著，藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 純化殘餘物，得到7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1,3-二醇 (213 g, 88%產率)。黑色油；LCMS [ESI, M+1]: 359.2

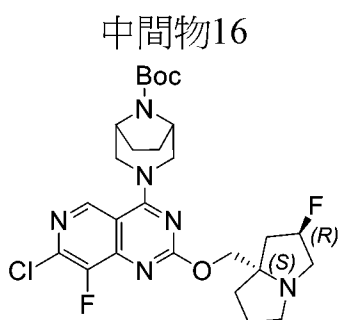
【0215】 步驟F. 7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-醇。在0℃下，向7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1,3-二醇 (170 g, 474 mmol,

1當量)、DIEA (184 g, 1.42 mol, 3當量) 及DCM (1700 mL) 之混合物中添加 MOMCl (49.8 g, 618 mmol, 1.3當量)。將混合物升溫至15°C 且攪拌0.5小時。反應混合物用冰水 (1000 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取。合併之有機相用鹽水 (1000 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至50/1) 純化殘餘物, 得到7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-醇 (96 g, 50%產率)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.13 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.24-1.17 (m, 21H)。LCMS [ESI, M+1]: 403.2。

【0216】 步驟G: 三氟甲烷磺酸7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基酯。在-40°C 下, 向7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-醇 (80 g, 198 mmol, 1當量)、DIEA (77.0 g, 596 mmol, 104 mL, 3當量) 於DCM (1200 mL) 中之溶液中添加Tf₂O (84.1 g, 298 mmol, 49.2 mL, 1.5當量) 且在-40°C 下攪拌混合物0.5小時。反應混合物用冰水 (500 mL) 稀釋且接著用DCM (300 mL) 萃取。合併之有機相經Na₂SO₄脫水且濃縮至乾燥。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至60/1) 純化殘餘物, 得到三氟甲烷磺酸7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基酯 (100 g, 94%產率)。黃色油;

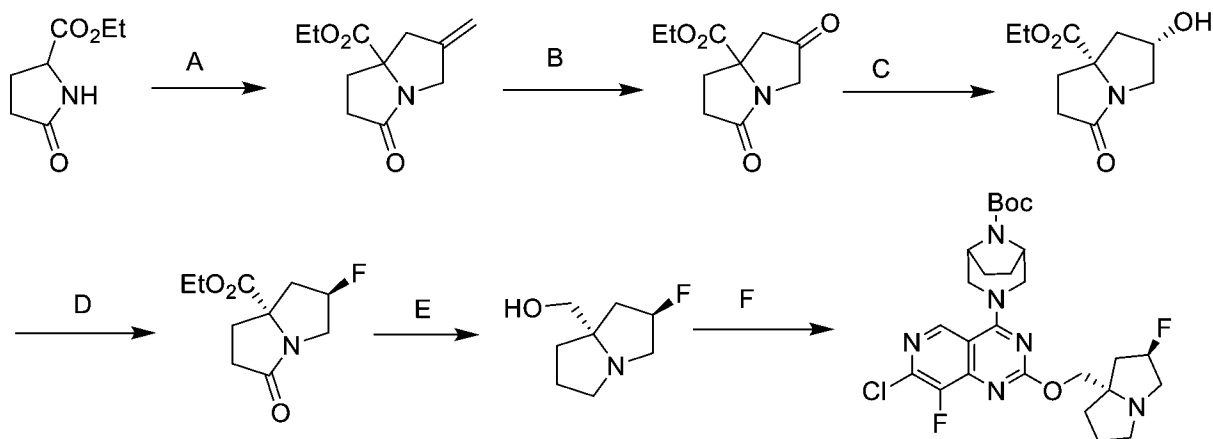
【0217】 步驟H. ((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷。向三氟甲烷磺酸7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基酯 (105 g, 196 mmol, 1當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (100 g, 393 mmol, 2當量)、AcOK (57.8 g, 589 mmol, 3當量) 於甲苯 (1100 mL) 中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (14.4 g, 20 mmol, 0.1當量)。將混合物脫氣且在130°C 下

攪拌3小時。過濾反應混合物且濃縮，得到殘餘物。向殘餘物中添加EtOAc (1000 mL) 及水 (800 mL)。有機相用鹽水 (500 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1) 純化殘餘物且用MeCN (40 mL) 濕磨，得到((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷 (41 g, 43%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.69-7.65 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.44 (s, 12H), 1.18-1.16 (m, 21H); LCMS [ESI, M+1]: 513.4。



(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0218】 步驟A. 2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯。在N₂

下，在-40℃下，向5-側氧基吡咯啶-2-甲酸乙酯 (1.50 kg, 9.54 mol, 1.00當量) 及3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯 (1.91 kg, 15.3 mol, 1.77 L, 1.60當量) 於THF (7.50

L) 中之混合物中逐滴添加LiHMDS (1 M, 19.1 L, 2.00當量)。在25°C下攪拌混合物20小時。將反應混合物倒入HCl (1 M, 2.50 L) 中且在0°C下用HCl (2 M) 調節至pH 7。用EtOAc (4.50 L×3) 萃取混合物。合併之有機層用鹽水 (4.50 L) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1，R_f=0.40) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (898 g, 3.88 mol, 40.6%產率, 82%純度)。LCMS: R_t = 0.716 min, m/z = 210.1 (M+H)。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 5.02-5.07 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 3H)。

【0219】 步驟B. 2,5-二側氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-甲酸乙酯。在N₂下，在-70°C下，向2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-甲酸乙酯 (165 g, 646 mmol, 1.00當量) 於DCM (1650 mL) 及MeOH (165 mL) 中之混合物中添加O₃ (15 psi)。溶液變成淡藍色，且接著用N₂吹掃混合物30分鐘。在-70°C下，向混合物中添加Me₂S (80.4 g, 1.29 mol, 95.0 mL, 2.00當量)。在25°C下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1，R_f=0.50) 純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (821 g, 3.62 mol, 93.3%產率, 93.1%純度)。LCMS: R_t = 0.543 min, m/z = 212.1 (M+H)。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 4.23 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 1.28 (m, 1H)。

【0220】 步驟C. 2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-甲酸乙酯。在N₂下，在0°C下，向2,5-二側氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-甲酸乙酯 (257 g, 1.22 mol, 1.00當量) 於EtOH (1300 mL) 中之溶液中緩慢添加NaBH₄ (13.8 g, 365 mmol, 0.30當量)。在0°C下攪拌混合物10分鐘。反應物在5°C下用飽和NH₄Cl (65.0 mL) 淬滅且在5°C下攪拌0.5小時，接著在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物。藉由管柱

層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (56.8%產率)。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 4.65 (s, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.49-2.49 (m, 2H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.84 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H)。

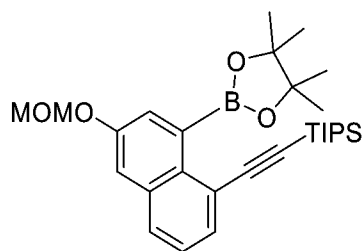
【0221】 步驟D. (2S,7aR)-2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯。在N₂下, 在-70℃下, 向2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (150 g, 642 mmol, 1.00當量) 於DCM (750 mL) 中之溶液中逐滴添加DAST之溶液 (131 g, 813 mmol, 107 mL, 1.50當量)。使反應混合物升溫至25℃, 在25℃下攪拌16小時。在10℃下用MeOH (40.0 mL) 淬滅反應混合物, 接著用水 (750 mL) 稀釋且用DCM (750 mL×3) 萃取。合併之有機層用鹽水 (750 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1, R_f=0.30) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (50.6%產率, 74.7%純度)。藉由HPLC (管柱: Welch ultimate XB-NH₂ 250×50×10 μm; 移動相: [庚烷-EtOH (0.1% NH₃H₂O)]; B%: 10%-10%, 10 min) 進一步純化此化合物 (61 g, 283.43 mmol, 1.00當量), 得到黃色油 (49.0 g, 226.08 mmol, 99.3%純度)。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 5.30 (m, 1H), 4.10-4.23 (m, 3H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 3H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 3H)。進行外消旋物質 (280 g, 1.22 mol, 1當量) 之SFC分離 (管柱: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm×50 mm, 10 μm); 移動相: [0.1%NH₃•H₂O IPA]; B%: 40%-40%, 4.7 min; 200 min/min, 所需產物: 峰2, R_t=1.959 min), 產生標題化合物 (114 g, 96.0%純度)。

【0222】 步驟E. ((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇。在N₂下, 在0℃下, 向LiAlH₄ (33.1 g, 871 mmol, 1.50當量) 於THF (625 mL) 中之懸浮液

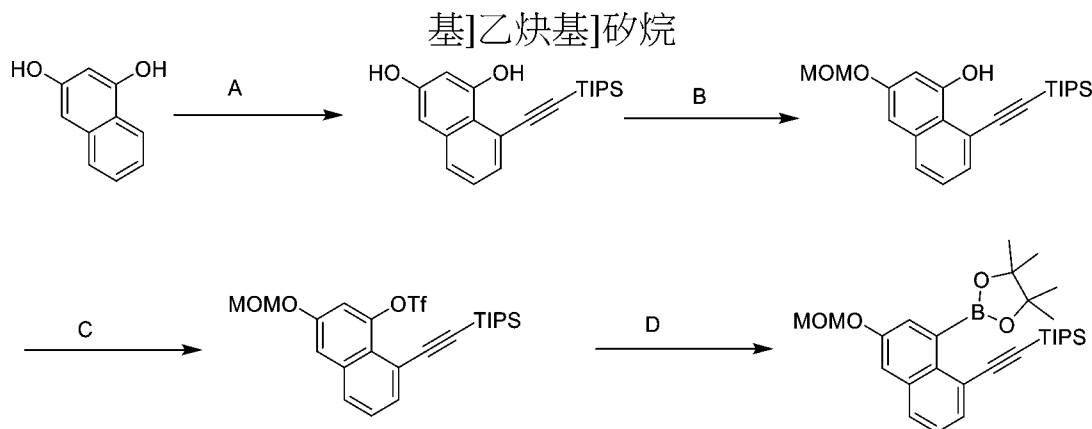
中逐滴添加(2S,7aR)-2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯 (125 g, 581 mmol, 1.00當量) 於THF (375 mL) 中之溶液。使反應混合物升溫至70°C且在70°C下攪拌3小時。將混合物冷卻至0°C。接著, 在0°C下, 向混合物中相繼逐滴添加水 (33.0 mL)、NaOH (15%, 99.0 mL) 及水 (99 mL)。在添加之後, 在0°C下攪拌混合物5分鐘。過濾混合物且用EtOAc (1000 mL×2) 洗滌濾餅。濾液經MgSO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, DCM:MeOH=100/1至10/1) 純化殘餘物, 得到呈黃色油狀之標題化合物 (180 g, 1.10 mol, 94.7%產率, 97.3%純度)。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ δ: 5.12-5.27 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.12-3.13 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 4H)。

【0223】 步驟F. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (538 mg, 1.26 mmol, 1.0當量)、((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (200 mg, 1.26 mmol, 1.0當量)、DIEA (487 mg, 3.77 mmol, 3.0當量) 於二噁烷 (6 mL) 中之混合物中添加4Å MS (150 mg)。在90°C下攪拌混合物24小時。在完成之後, 反應混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 及水 (15 mL) 稀釋, 且接著用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合併之有機相用飽和鹽水20 mL洗滌, 經Na₂SO₄脫水且濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) /乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (260 mg, 37%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]:551.2。

中間物17



三異丙基-[2-[6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基]矽烷



【0224】 步驟A. 8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1,3-二醇。在110°C下攪拌萘-1,3-二醇（50 g，312 mmol，1當量）、2-溴乙炔基(三異丙基)矽烷（97.9 g，375 mmol，1.2當量）、二氯鈣;1-異丙基-4-甲基-苯（19.1 g，31.2 mmol，0.1當量）、AcOK（61.3 g，624 mmol，2當量）於二噁烷（600 mL）中之混合物12小時。在完成之後，過濾混合物，用水（1 L）稀釋且用乙酸乙酯（2×1 L）萃取。合併之有機層用鹽水（1 L）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=3/1，R_f=0.68）純化殘餘物，得到標題化合物（100 g，89%產率）。黃色固體。R_f=0.68（石油醚/乙酸乙酯=3/1）。LCMS [ESI, M+1]: 341.3。

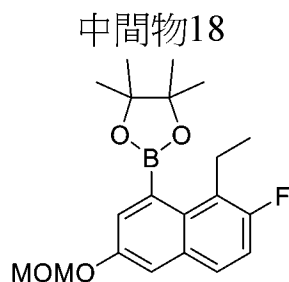
【0225】 步驟B. 3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇。在0°C下，向8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1,3-二醇（180 g，529 mmol，1當量）及DIEA（205 g，1.59 mol，276 mL，3當量）於二氯甲烷（1500 mL）中之混合物中添加MOMCl（63.8 g，793 mmol，60.2 mL，1.5當量）。在0°C下攪拌0.5小時之後，混合物用水（1 L）稀釋且分離。用二氯甲烷（500 mL）萃取水相。合併之

有機層用鹽水（1 L）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=3/1， $R_f=0.6$ ）純化殘餘物，得到標題化合物（126 g，60%產率）。黑色固體。LCMS [ESI, $M+1$]: 285.3。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ = 9.25 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.20 -1.16 (m, 21H)。

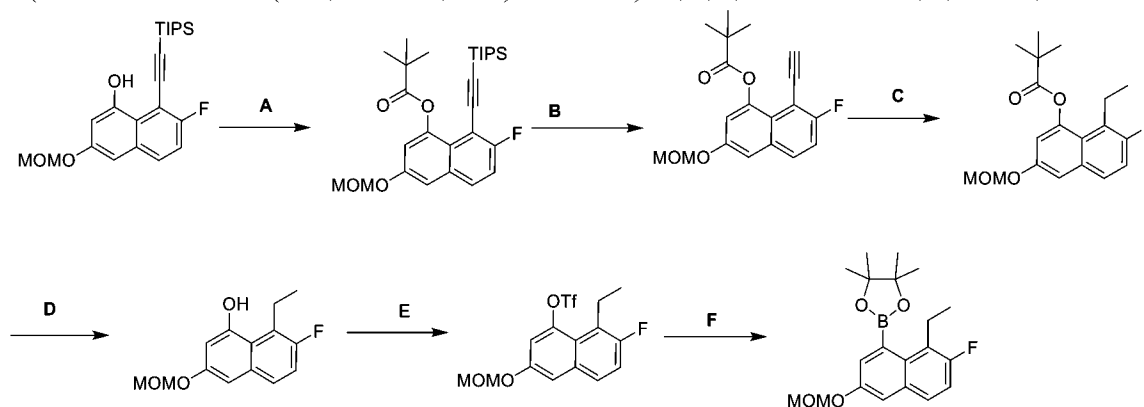
【0226】 步驟C. [3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯。在 -40°C 下，向3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇（200 g，520.04 mmol，1當量）及DIEA（202 g，1.56 mol，272 mL，3當量）於二氯甲烷（2000 mL）中之混合物中添加 Tf_2O （220 g，780 mmol，129 mL，1.5當量）。在 -40°C 下攪拌0.5小時之後，混合物用水（2 L）淬滅且分離。用二氯甲烷（500 mL）萃取水相。合併之有機層用鹽水（1 L）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=5/1， $R_f=0.24$ ）純化殘餘物，得到標題化合物（250 g，92%產率）。黃色固體。

【0227】 步驟D. 三異丙基-[2-[6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基]矽烷。在 N_2 下，在 110°C 下攪拌[3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯（230 g，445 mmol，1當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（226 g，890 mmol，2當量）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （32.6 g，44.5 mmol，0.1當量）及 KOAc （152.92 g，1.56 mol，3.5當量）於甲苯（2 L）中之混合物3小時。在完成之後，過濾混合物且在真空中濃縮。殘餘物用水（1 L）稀釋且用乙酸乙酯（1 L $\times$ 2）萃取。合併之有機層用鹽水（1 L）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=20/1， $R_f=0.39$ ）純化殘餘物。用乙腈（500 mL）濕磨化合物，得到98 g純產物。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]

純化濾液，進一步得到27 g產物。總標題化合物為125 g (57%產率)。黃色固體。
 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ = 7.72-7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.44 (s, 12H), 1.19-1.15 (m, 21H)。



2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷



【0228】 步驟A. 特戊酸7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基酯。在0℃下，向7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-醇 (2.00 g, 4.97 mmol, 1.0當量)、DMAP (122 mg, 999 μmol , 0.2當量)、TEA (1.51 g, 14.9 mmol, 3.0當量) 於DCM (20 mL) 中之溶液中逐滴添加2,2-二甲基丙醯基氯 (1.80 g, 14.9 mmol, 3.0當量)，且接著在20℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用DCM (15 mL) 及水 (15 mL) 稀釋且接著用DCM (10 mL) 萃取水層。合併之有機相經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/0至15/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (3.00 g, 粗物質)。黃色固體。LCMS [ESI, $M+1$]:487.2。

【0229】 步驟B. 特戊酸8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯。向特

戊酸7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基酯 (3.00 g, 6.16 mmol, 1.0當量) 於DMF (50 mL) 中之溶液中添加CsF (9.36 g, 61.6 mmol, 10當量) 且在20°C下攪拌混合物0.25小時。在完成之後, 向反應混合物中添加水(250 mL) 且接著用乙酸乙酯 (2×120 mL) 萃取混合物。合併之有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到標題化合物 (2.20 g, 粗物質)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]:331.1。

【0230】 步驟C. 特戊酸8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯。在N₂下, 向特戊酸8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯 (2.00 g, 6.05 mmol, 1.0當量) 於MeOH (20 mL) 中之溶液中添加Pd/C (200 mg, 10%純度)。懸浮液在真空中脫氣且用H₂吹掃若干次。在20°C下, 在H₂ (15 psi) 下攪拌混合物20分鐘。在完成之後, 過濾混合物且濃縮, 得到標題化合物 (1.06 g, 粗物質)。LCMS [ESI, M+1]:335.1。

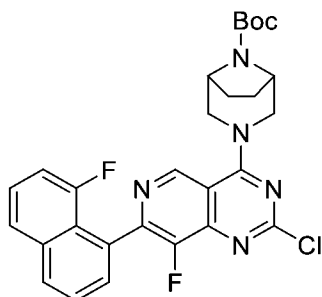
【0231】 步驟D. 8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇。向特戊酸8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯 (1.00 g, 2.99 mmol, 1.0當量) 於MeOH (15 mL) 中之溶液中添加KOH (504 mg, 8.98 mmol, 3.0當量) 且在20°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在0°C下用0.5 M HCl將反應溶液調節至pH=4且用乙酸乙酯 (80 mL×2) 萃取, 合併之有機相用鹽水 (50 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (570 mg, 四個步驟, 51%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.55-7.43 (m, 1H), 7.18 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

【0232】 步驟E. 三氟甲烷磺酸8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯。在-40°C下, 向8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇 (520 mg, 2.08 mmol, 1.0當

量)、DIEA (806 mg, 6.24 mmol, 3.0當量) 於DCM (10 mL) 中之溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺醯酯 (879 mg, 3.12 mmol, 1.5當量) 且接著在-40 °C 下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 反應混合物用冰水 (15 mL) 淬滅且接著用DCM (2×15 mL) 萃取。合併之有機相經Na₂SO₄脫水且濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至30/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (620 mg, 78%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.67-7.59 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.33-3.14 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

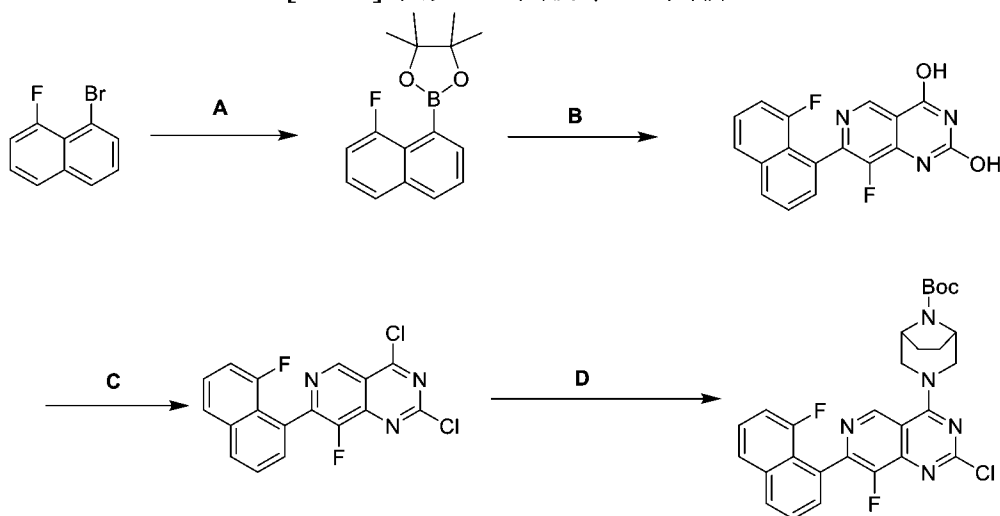
【0233】 步驟F. 2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷在N₂下, 向三氟甲烷磺酸8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯 (500 mg, 1.31 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (665 mg, 2.62 mmol, 2.0當量)、AcOK (385 mg, 3.92 mmol, 3.0當量) 於二噁烷 (6 mL) 中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (96.0 mg, 131 μmol, 0.1當量)。將混合物脫氣且在100°C 下攪拌1小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 及水 (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取。合併之有機相用飽和鹽水 (10 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至25/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (143 mg, 30%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.62-7.53 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.20-3.06 (m, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.30-1.25 (m, 3H)。

中間物19



(1R,5S)-3-(2-氯-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯



【0234】 步驟A. 2-(8-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷將1-溴-8-氟萘（55.0 g，244 mmol，1.00當量）於THF（850 mL）中之溶液脫氣且用N₂吹掃3次，且接著在-70℃下逐滴添加n-BuLi（2.5 M，117 mL，1.20當量）。在N₂氛圍下，在-70℃下攪拌混合物1小時。接著，在-70℃下添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（63.6 g，342 mmol，69.8 mL，1.40當量）於THF（150 mL）中之溶液。在-70℃下攪拌所得混合物1小時。LCMS證實1-溴-8-氟萘完全耗盡且偵測到一個具有所需質量之主峰（RT=1.073 min）。在10℃下用NH₄Cl溶液（500 mL）淬滅反應混合物，接著用H₂O（300 mL）稀釋且用PE（500 mL×3）萃取。合併之有機層用鹽水（500mL×2）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析（ISCO®；100 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，0-4%乙酸乙酯/石油醚之溶離劑，TLC：石油醚/乙酸乙酯=10/1，R_f=0.67）

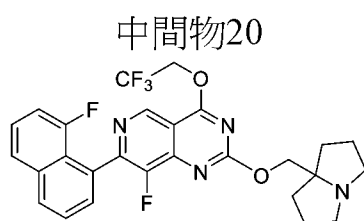
純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之化合物標題化合物(30.0 g, 110 mmol, 45.1% 產率，100%純度)。LCMS: M+1 : 273。

【0235】 步驟B. 8-氟-7-(8-氟萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇。在N₂下，向2-(8-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(947 mg, 3.48 mmol, 1.50當量)及7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(0.50 g, 2.32 mmol, 1.0當量)於EtOH(15 mL)中之溶液中添加K₃PO₄(1.50 M, 4.64 mL, 3.0當量)及Ad2nBuPPd G3(cataCXium® APd G3)(253 mg, 348 μmol, 0.15當量)。在80°C下攪拌混合物2小時。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(C18，含0.1%FA之水，0-40%ACN)純化殘餘物，得到標題化合物(800 mg, 50%產率)；白色固體。¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ 11.24-9.47 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.01-7.85 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.32 (m, 3H), 7.09-6.96 (m, 1H)。LCMS [ESI, M+1]: 326.1。

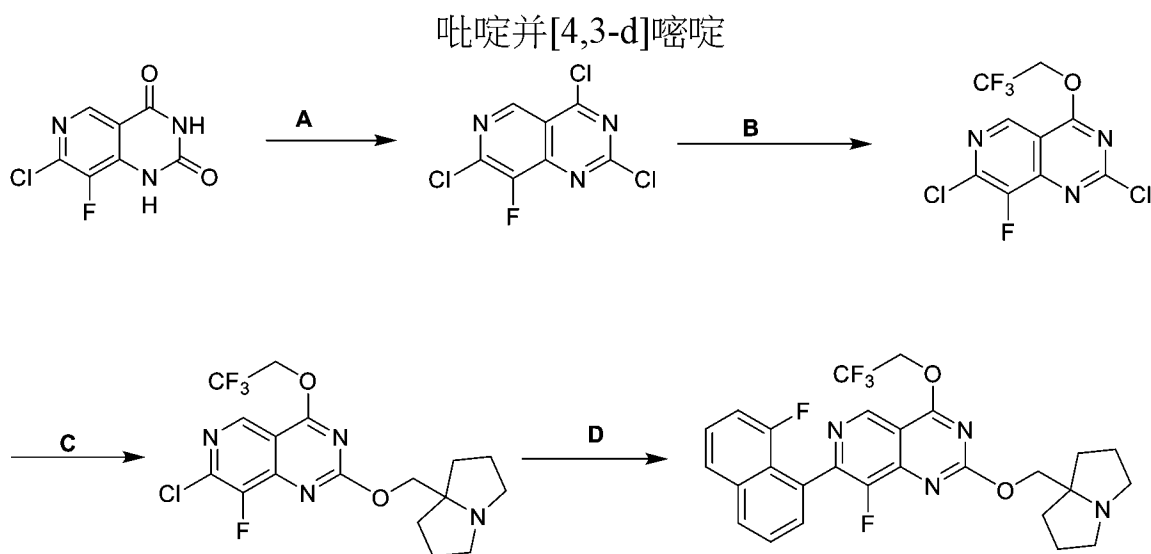
【0236】 步驟C. 2,4-二氯-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在N₂下，向8-氟-7-(8-氟萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(800 mg, 2.46 mmol, 1.0當量)於POCl₃(10 mL)中之溶液中添加DIEA(954 mg, 7.38 mmol, 1.29 mL, 3.0當量)。在110°C下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮混合物，得到標題化合物(900 mg, 粗物質)。黑色油。

步驟D. (1R,5S)-3-(2-氯-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向2,4-二氯-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(390 mg, 872 μmol, 81%純度, 1.0當量)於DMAc(10 mL)中之溶液中添加DIEA(338 mg, 2.62 mmol, 456 μL, 3.0當量)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(194 mg, 916 μmol, 1.05當量)。在20°C下攪拌混合物1小時。反應混合物用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有

機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(C18，含0.1% FA之水，0-90% ACN)純化殘餘物，得到標題化合物(420 mg，兩個步驟，產率：32%)。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 9.13 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 4.80-4.51 (m, 2H), 4.50-4.27 (m, 2H), 3.95-3.56 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。LCMS [ESI, $M+1$]: 538.2。



8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)



【0237】 步驟A. 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。在 0°C 下，向7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100 g, 463 mmol, 1.00當量)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加 POCl_3 (213 g, 1.39 mol, 129 mL, 3.00當量)及DIEA(179 g, 1.39 mol, 242 mL, 3.00當量)。在 110°C 下攪拌混合物5小時。在真空中蒸餾(80°C ，水泵)反應物，得到呈棕色油狀之2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(100

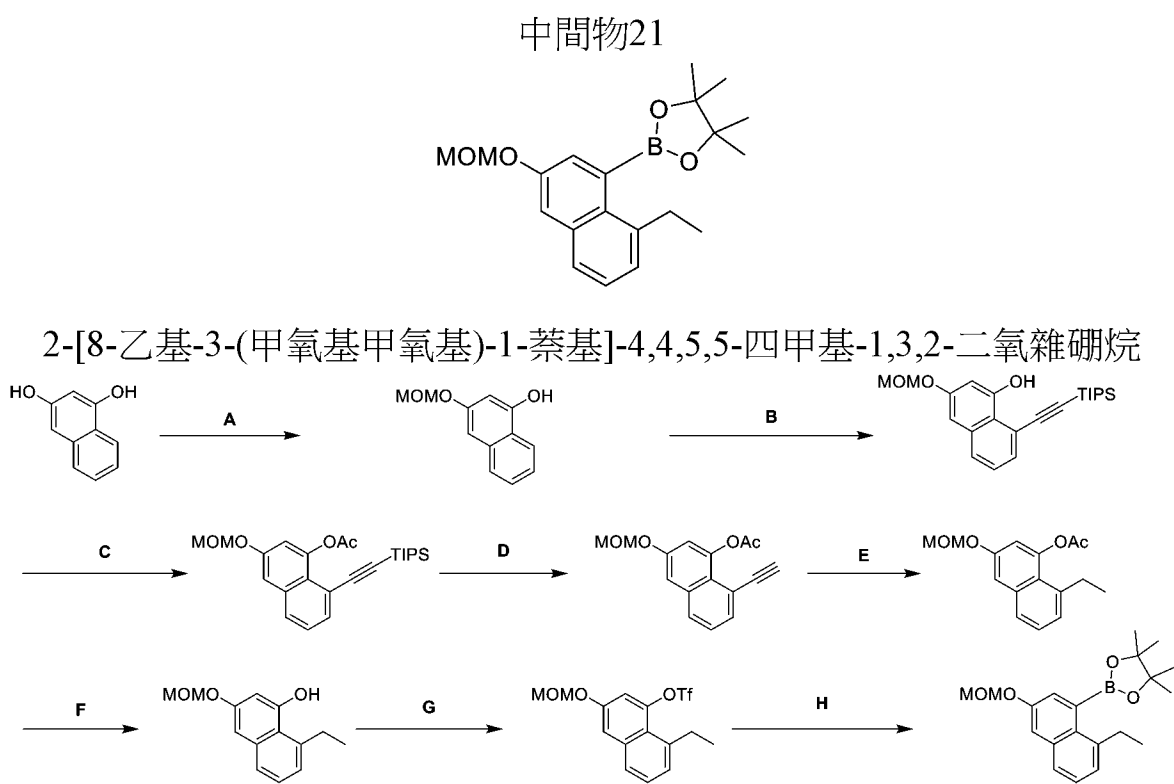
g，396.10 mmol，85.39%產率)。

【0238】 步驟B. 2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在25°C下，向2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(100 g，396 mmol，1.00當量)及2,2,2-三氟乙醇(59.4 g，594 mmol，42.7 mL，1.50當量)於甲苯(2 L)中之溶液中添加t-BuONa(152 g，1.58 mol，4.00當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。反應混合物經矽藻土墊過濾，用鹽水(3 L×2)洗滌且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由逆相HPLC(0.1%FA條件)純化，得到呈棕色固體狀之2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(45.0 g，140 mmol，35.5%產率，99.0%純度)。LCMS: M+1：316。

【0239】 步驟C. 7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在25°C下攪拌(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇(35.7 g，253 mmol，2.00當量)、DIEA(32.7 g，253 mmol，44.0 mL，2.00當量)及4Å MS(40.0 g)於2-甲基四氫呋喃(400 mL)中之混合物1小時。接著，添加2,7-二氯-8-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(40.0 g，126 mmol，1.00當量)於2-甲基四氫呋喃(400 mL)中之溶液且在25°C下攪拌所得混合物2小時。過濾反應混合物。濾液用飽和NH₄Cl水溶液(1 L×2)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物在25°C下用乙腈(300 mL)濕磨30分鐘，得到呈淺黃色固體狀之7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(26.0 g，61.1 mmol，48.3%產率，99.0%純度)。LCMS: M+1：421。

步驟D. 8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(17.0 g，40.4 mmol，1.00當量)、2-(8-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(16.4 g，60.6 mmol，1.50當量)、

BrettPhos Pd G3 (4.25 g, 4.69 mmol, 1.16e-1當量)、K₃PO₄ (1.5 M, 80.8 mL, 3.00當量) 於甲苯 (170 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且接著在N₂氛圍下，在65℃下攪拌混合物4小時。過濾反應混合物。用甲苯 (170 mL×3) 萃取濾液。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相HPLC (0.1% FA條件) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (10.85 g, 16.6 mmol, 41.2%產率, 95.8%純度)。NMR: δ 9.28 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.68 (dd, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 5.1, 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.1, 13.3 Hz, 1H), 5.47-5.37 (m, 2H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.22 (td, *J* = 6.0, 11.7 Hz, 2H), 2.27-2.00 (m, 8H); LCMS: M+1 : 531。



步驟A. 3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇。在0-5℃下，經30分鐘向萘-1,3-二醇 (50 g, 312 mmol, 1.0當量) 及DIEA (120 g, 935 mmol, 163 mL, 3.0當量) 於二氯

甲烷（400 mL）中之溶液中逐滴添加氯(甲氧基)甲烷（27.5 g，342 mmol，1.1當量）。在25℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用低於5℃之飽和NaHCO₃水溶液（100 mL）淬滅且用H₂O（300 mL）稀釋。分離有機層且添加H₂O（100 mL）。在低於10℃之情況下，用2 N HCl將混合物之pH值調節至3-4。分離有機層，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析（石油醚/乙酸乙酯=10/1，8/1）純化殘餘物，得到標題化合物（31.3 g，49%產率）。紅棕色液體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.17-8.08 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.02-6.63 (m, 2H), 5.38-5.28 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 3H)。

步驟B. 3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇。將3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇（20 g，97.9 mmol，1.0當量）、(溴乙炔基)三異丙基矽烷（32 g，粗物質）、K₂CO₃（13.6 g，98.4 mmol，1.0當量）、乙酸鈉（2 g，24.4 mmol，0.25當量）及二氯釷;1-異丙基-4-甲基-苯二聚體（9.00 g，14.7 mmol，0.15當量）於DCE（200 mL）中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在40℃下攪拌混合物13小時。反應混合物經矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至50/1）純化殘餘物，得到標題化合物（10.6 g，28%產率）。黃色液體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.26 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.29-1.14 (m, 21H)。

步驟C. 乙酸3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘酯。在0℃下，向3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇（10 g，26.0 mmol，1.0當量）及DIEA（8.40 g，65.0 mmol，11.3 mL，2.5當量）於二氯甲烷（100 mL）中之混合物中添加乙酐氯（3.06 g，39.0 mmol，2.78 mL，1.5當量）。在0℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，混合物用水（100 mL）稀釋且分離。用二氯甲烷（50 mL）萃取水相。合併之有機層用鹽水（70 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過

濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=3/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (9 g, 80%產率)。黃色固體。Rf=0.28 (石油醚/乙酸乙酯=3/1)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ = 7.72 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.19 (s, 21H)。

步驟D. 乙酸8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯。在25°C下攪拌乙酸3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘酯 (9.3 g, 21.8 mmol, 1當量) 及CsF (23.2 g, 153 mmol, 5.63 mL, 7當量) 於DMF (90 mL) 中之混合物1小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (150 mL) 稀釋, 用鹽水 (3×100 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=3/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (2.5 g, 42%產率)。黃色固體。Rf=0.21 (石油醚/乙酸乙酯=3/1)。[ESI, M+1]: 271.2

步驟E. [8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]乙酸酯。在15 psi之 H_2 下, 在25°C下攪拌[8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]乙酸酯 (2.5 g, 9.25 mmol, 1當量) 及Pd/C (60 mg, 10%純度) 於甲醇 (10 mL) 中之混合物10分鐘。在完成之後, 過濾混合物且在真空中濃縮, 得到標題化合物 (2.1 g, 83%產率) 且未經進一步純化即用於下一步驟中。黃色固體。[ESI, M-41]: 233.3。

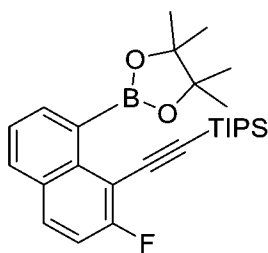
步驟F. 8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇。在25°C下攪拌[8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]乙酸酯 (2 g, 7.29 mmol, 1當量) 及LiOH (873 mg, 36.5 mmol, 5當量) 於THF (20 mL) 及 H_2O (6 mL) 中之混合物1小時。在完成之後, 混合物用水 (50 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (1.42 g, 66%產率)。黃色固體。Rf=0.26 (石油醚/乙酸乙酯=5/1)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ = 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz,

1H), 7.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

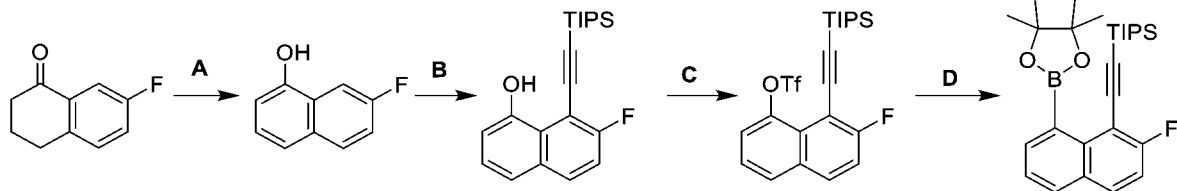
步驟G. [8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯。在 -40°C 下，向8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-醇 (1.4 g, 6.03 mmol, 1當量) 及DIEA (3.12 g, 24.1 mmol, 4.20 mL, 4當量) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之混合物中添加 TiF_2O (2.55 g, 9.04 mmol, 1.49 mL, 1.5當量)。在 -40°C 下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，混合物用水 (20 mL) 稀釋且分離。用二氯甲烷 (10 mL) 萃取水相且合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=5/1, $R_f=0.67$) 純化殘餘物，得到標題化合物 (1.87 g, 83%產率)。黃色固體。 $R_f=0.67$ (石油醚/乙酸乙酯=5/1)。

步驟H. 2-[8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷在 110°C 下攪拌[8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯 (1.8 g, 4.94 mmol, 1當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (3.14 g, 12.4 mmol, 2.5當量)、KOAc (1.21 g, 12.4 mmol, 2.5當量) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (362 mg, 494 μmol , 0.1當量) 於二噁烷 (20 mL) 中之混合物2小時。在完成之後，混合物用水 (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=30/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (810 mg, 46%產率)。黃色固體。 $R_f=0.7$ (石油醚/乙酸乙酯=10/1)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) $\delta = 7.60$ (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45 (s, 12H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

中間物22



((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷



步驟A. 7-氟萘-1-醇。在0℃下，向7-氟-3,4-二氫萘-1(2H)-酮（75.0 g，457 mmol，1.00當量）於乙酸（1.50 L）及含溴化氫之AcOH（33%，7.50 mL）中之溶液中添加含溴（80.3 g，503 mmol，25.9 mL，1.1當量）之乙酸（50 mL）且在25℃下攪拌混合物3小時。混合物用DCM（1.5 L）稀釋，用水（3×500 mL）洗滌。有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到棕色油，使其溶解於DMF（750 mL）中。添加溴化鋰（67.4 g，777 mmol，19.5 mL，1.70當量）、碳酸鋰（57.4 g，777 mmol，1.70當量）。在160℃下攪拌反應混合物3.5小時。反應物用乙酸乙酯（1.00 L）稀釋，用鹽水（2×500 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠層析（石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1）純化殘餘物，得到標題化合物（61.0 g，82%產率）。棕色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.84-7.77 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H)。

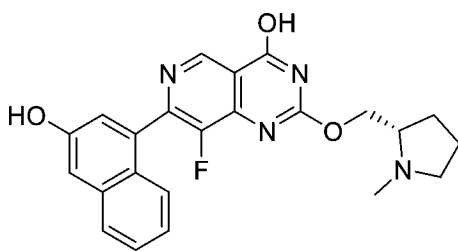
步驟B. 7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇。向(溴乙炔基)三異丙基矽烷（72.0 g，275 mmol，1.20當量）及7-氟萘-1-醇（37.2 g，230 mmol，1.0當量）於DCE（500 mL）中之溶液中添加二氯釷;1-異丙基-4-甲基-苯（21.1 g，34.4 mmol，0.15當量）、K₂CO₃（31.7 g，230 mmol，1.0當量）及NaOAc（3.77 g，45.9 mmol，0.20當量）。在40℃下攪拌混合物12小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得

到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/0至50/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (73.0 g, 93%產率)。黃色油; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 5.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 21H); LCMS [ESI, $\text{M}+1$, $2\text{M}+1$]: 343.1, 685.3。

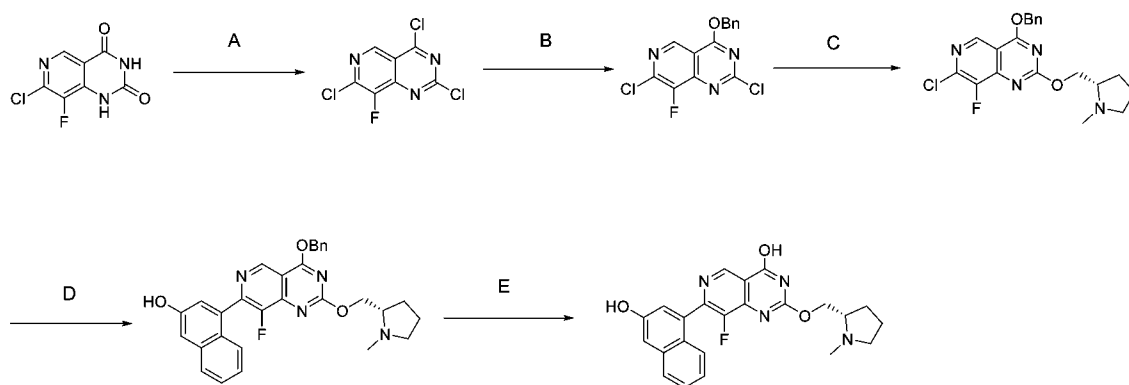
步驟C. [7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯。在 -40°C 下, 向7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇 (73.0 g, 213 mmol, 1.00當量) 於DCM (600 mL) 中之溶液中添加DIEA (55.1 g, 426 mmol, 74.2 mL, 2.00當量) 及 Tf_2O (90.2 g, 320 mmol, 52.7 mL, 1.50當量)。在 -40°C 下攪拌混合物0.5小時。過濾合併之反應混合物且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/0至50/1) 純化混合物, 得到標題化合物 (78.0 g, 77%產率)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.79 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.32-1.16 (m, 21H)。

步驟D. ((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷。向[7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯 (20.0 g, 42.1 mmol, 1.00當量) 及雙(頻哪醇根基)二酮 (16.0 g, 63.2 mmol, 1.50當量) 於二噁烷 (6.00 mL) 中之溶液中添加KOAc (8.27 g, 84.3 mmol, 2.0當量) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.08 g, 4.21 mmol, 0.10當量)。在 110°C 下攪拌混合物12小時。過濾混合物且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (9.0 g, 47%產率)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.75 (m, 3H), 7.43 (dd, $J = 7.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 1.45 (s, 12H), 1.21-1.14 (m, 21H); LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 453.2。

中間物23



(S)-8-氟-7-(3-羥基萐-1-基)-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



步驟A. 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。向含有7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.93 g, 4.3 mmol) 之燒瓶中添加POCl₃ (8 mL, 86 mmol)。用冰浴冷卻混合物且添加DIPEA (2 mL, 13 mmol)。移除冰浴且在100°C下攪拌混合物20小時。冷卻溶液且濃縮，得到棕色油。使油溶解於DCM中且用K₃PO₄ (37%, 10 mL) 與冰 (20 g) 之混合物淬滅溶液。攪拌混合物10分鐘。分離兩個層且有機層進一步用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到粗2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶，其未經純化即立即使用，假設100%產率。

步驟B. 4-(苯甲氧基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。向含有粗2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1.5 g, 4.3 mmol) 之燒瓶中添加分子篩 (3 Å, 0.4 g)、1,4-二噁烷 (22 mL)、苯甲醇 (0.50 mL, 4.7 mmol) 及DIPEA (2.0 mL, 13 mmol)。在N₂下，在60°C下攪拌混合物7小時。將混合物濃縮至乾燥且用EtOAc稀釋。混合物經矽藻土墊過濾且在真空中濃縮濾液。用0-25%乙酸乙酯/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到4-(苯甲氧基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.68 g,

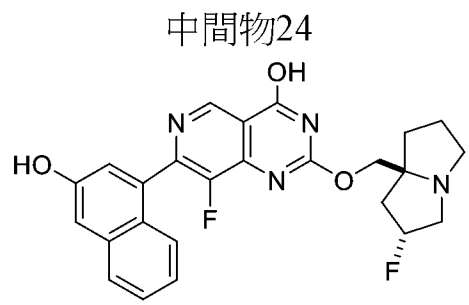
49%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 324.1 (M+H)。

步驟C. (S)-4-(苯甲氧基)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向4-(苯甲氧基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1.3 g, 4.0 mmol) 於1,4-二噁烷 (40 mL) 中之溶液中相繼添加(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (0.67 mL, 5.6 mmol) 及 Cs_2CO_3 (3.27 g, 10 mmol)。在 N_2 下，在80°C下加熱混合物3小時，接著在室溫下攪拌15小時。混合物用乙酸乙酯稀釋且經矽藻土墊過濾。濃縮濾液且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (具有0.1% TFA作為調節劑)) 純化殘餘物。合併所需溶離份，用 Na_2CO_3 (2 M) 鹼化且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮，得到(S)-4-(苯甲氧基)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.91 g, 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 403.1 (M+H)。

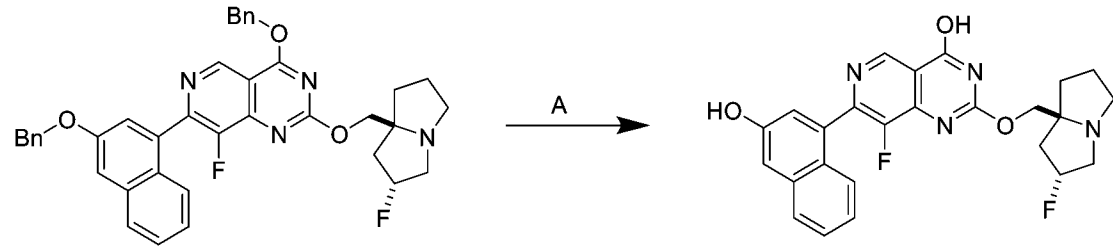
步驟D. (S)-4-(4-(苯甲氧基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇。含有4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇 (0.58 g, 2.1 mmol)、(S)-4-(苯甲氧基)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.66 g, 1.6 mmol)、 Na_2CO_3 (2 mL, 4 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.19 g, 0.16 mmol) 於二噁烷 (16 mL) 中之溶液之燒瓶用 N_2 充氣。混合物在 N_2 下，在80°C下加熱7小時且冷卻至室溫。所得混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經 Na_2SO_4 脫水，濃縮且製備型C18 HPLC (Gilson, 5-95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份，用 NaHCO_3 (飽和) 鹼化且用DCM萃取。合併之DCM萃取物經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到(S)-4-(4-(苯甲氧基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (0.39 g, 46%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 511.2 (M + H)。

步驟E. (S)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇。向具有攪拌棒之燒瓶中添加Pd/C (160 mg, 0.15 mmol)。添加

(S)-4-(4-(苯甲氧基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (0.39 g, 0.75 mmol) 於EtOAc (15 mL) 中之溶液。燒瓶用隔片密封且在H₂之氣球下，在室溫下攪拌15小時。混合物經矽藻土過濾且矽藻土用DCM/MeOH (2:1, 200 mL) 進一步洗滌。濃縮合併之有機物且脫水，得到(S)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (0.29 g, 92%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 421.2 (M + H)。



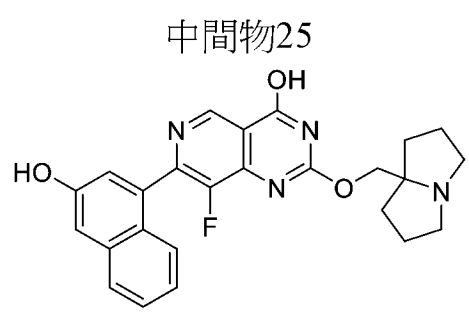
8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (外消旋，反式)



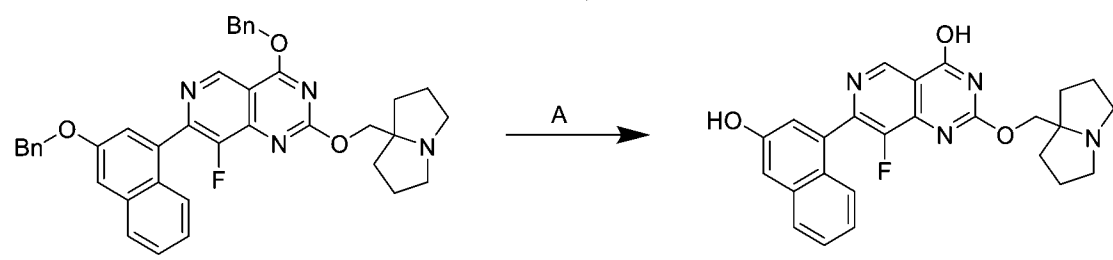
4-(苯甲氧基)-7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在步驟C中用外消旋((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇代替(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇且在步驟D中用2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據中間物23合成。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 645.3 (M + H)。

步驟A. 8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇。在-70℃下，向含4-(苯甲氧基)-7-(3-(苯甲氧基)萘-

1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1, 0 g, 1.6 mmol) 之DCM (200 mL) 中添加1,2,3,4,5-五甲基苯 (1.2 g, 7.8 mmol) 且逐滴添加三氯硼烷 (8.0 mL, 7.7 mmol)。在-70℃下攪拌反應物30分鐘且升溫至0℃。在0℃下攪拌反應物兩小時且用飽和NaHCO₃ (150 mL) 淬滅。用IPA/DCM (20%, 3次) 萃取水層。接著, 合併之有機相經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。用乙醚濕磨該物質且過濾固體, 得到8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (0.59 g, 82%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 465.1 (M + H)。



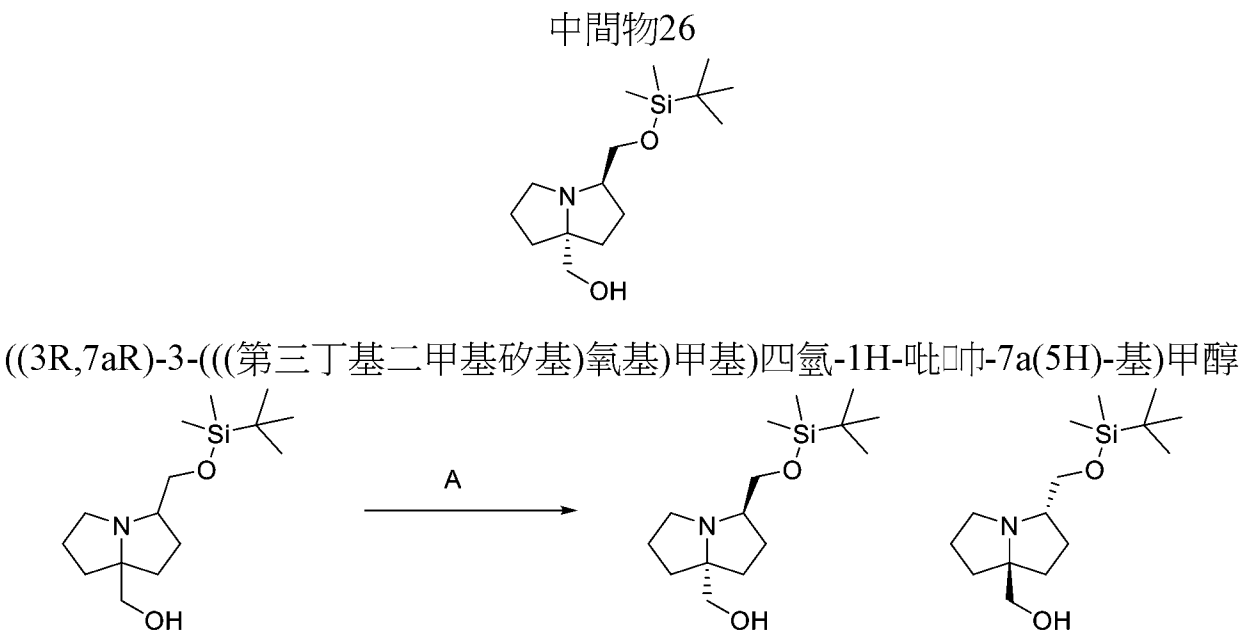
8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇



4-(苯甲氧基)-7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在步驟C中用四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇代替(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇且在步驟D中用2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇, 根據中間物23合成。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 627.3 (M + H)。

步驟A. 8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并

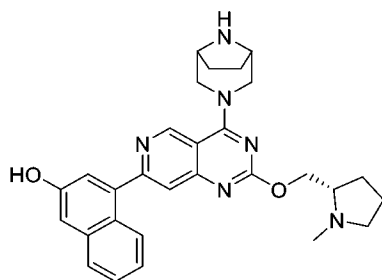
[4,3-d]嘧啶-4-醇。向含4-(苯甲氧基)-7-(3-(苯甲氧基)萆-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (5.3 g, 8.38 mmol) 之THF/MeOH (10 mL/6 mL) 中添加Pd(OH)₂/C (4.7 g, 3.4 mmol)。混合物用N₂及H₂沖洗且接著在45 psi H₂下攪拌16小時。反應物經矽藻土過濾且用20% MeOH/DCM洗滌矽藻土。濃縮濾液，得到8-氟-7-(3-羟基萆-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (2.1 g, 56%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 447.3 (M + H)。



在100巴壓力以及70 mL/min之流動速率下且在220 nM下監測，用20%甲醇/CO₂溶離，使用注射有1 mL之含20 mg/mL化合物之甲醇溶液之AD-H (3×25 cm) 管柱，使用手性SFC藉由路氏分離 (Lotus Separations) 來分離(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇之混合物。

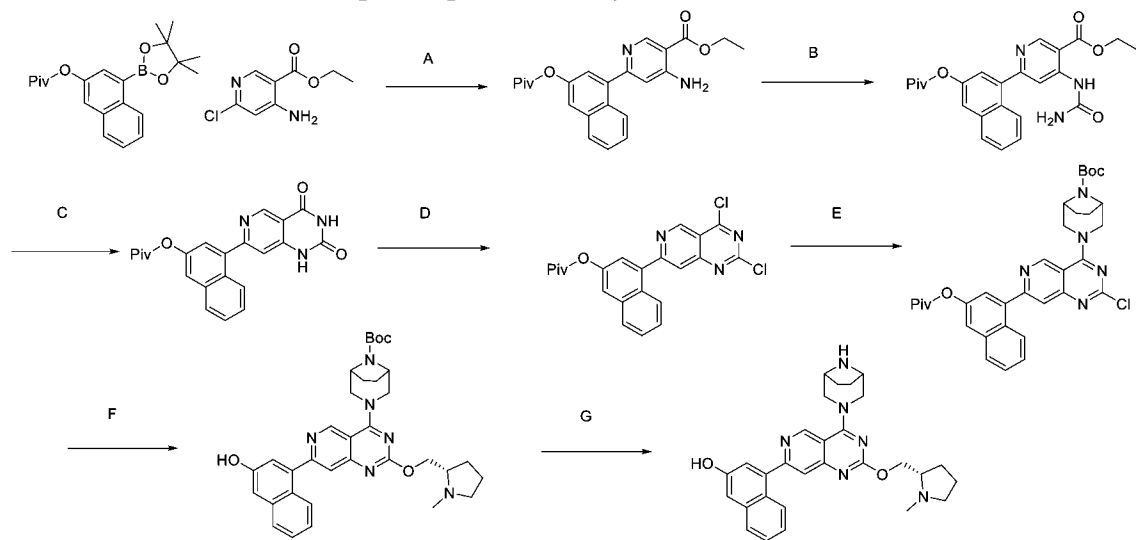
【0240】 以下實施例意欲說明本發明之某些其他具體實例且不意欲限制本發明之範疇。

實施例1



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)

吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇參-鹽酸鹽



【0241】 步驟A. 4-胺基-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯。向4-胺基-6-氯菸鹼酸乙酯 (0.850 g, 4.24 mmol) 於二噁烷中之溶液中添加碳酸鉀 (2.00 M 溶液, 10.6 ml, 21.2 mmol) 及特戊酸4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基酯 (2.25 g, 6.36 mmol) 且反應物用氮氣充氣15分鐘。向混合物中添加Xphos (0.150 g, 0.318 mmol) 及Pd₂(dba)₃ (0.150 g, 0.159 mmol) 且在80°C下加熱反應物24小時。反應物用EtOAc稀釋且用水及鹽水洗滌, 經MgSO₄脫水且在真空中濃縮。用0-100% EtOAc/CH₂Cl₂作為溶離劑溶離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到4-胺基-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯 (1.23 g, 3.13 mmol, 74.0%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 393.2 (M+H)。

【0242】 步驟B. 6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)-4-脲基菸鹼酸乙酯。向冷卻至0°C之20%光氣 (813 mg, 1.64 mmol) 於CH₂Cl₂ (5.48 ml, 0.20 M) 中之溶液中添加4-胺基-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯 (430 mg, 1.10 mmol) 及N-乙

第117頁, 共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

基-N-異丙基丙-2-胺 (393 μ L, 2.19 mmol) 於CH₂Cl₂ (5.48 ml) 中之溶液。攪拌反應物1小時同時升溫至環境溫度。向反應混合物中添加含氮之二噁烷 (4.40 ml, 2.19 mmol) 且再攪拌所得混合物1小時。在真空中濃縮反應物且殘餘物用MeOH稀釋且過濾以收集固體，用MeOH洗滌 (2次)。固體在真空中脫水24小時，得到6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)-4-脲基菸鹼酸乙酯 (337 mg, 0.774 mmol, 70.6%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 436.3 (M+H)。

【0243】 步驟C. 特戊酸4-(2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯。在回流下加熱6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)-4-脲基菸鹼酸乙酯 (130 mg, 0.269 mmol) 及Cs₂CO₃ (500 mg, 1.53 mmol) 於甲苯 (10.0 ml, 0.269 mmol) 中之溶液1小時。將反應混合物轉移至分液漏斗中，用EtOAc洗滌且用HCl (6 N) 酸化pH 5。分離有機層且用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到特戊酸4-(2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯 (118 mg, 0.273 mmol, 90%純度, 100%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 393.2 (M+H)。

【0244】 步驟D. 特戊酸4-(2,4-二氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯。在100°C下加熱特戊酸4-(2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯 (104 mg, 0.240 mmol)、三氯化磷醯 (0.500 ml, 5.37 mmol) 及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.209 ml, 1.20 mmol) 之混合物。使反應混合物冷卻至環境溫度且在真空中濃縮。將殘餘物分配於水 (3 mL) 與EtOAc (20 mL) 之間。有機層經MgSO₄脫水，過濾且在真空中蒸發。殘餘物未經進一步純化即使用。特戊酸4-(2,4-二氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯 (70.0 mg, 0.168 mmol, 70%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 426.1 (100%) / 428.1 (60%) (M, M+2)。

【0245】 步驟E. 3-(2-氯-7-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在環境溫度下攪拌特戊酸4-(2,4-二氯吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯 (70.0 mg, 0.164 mmol)、N-乙基-N-異丙

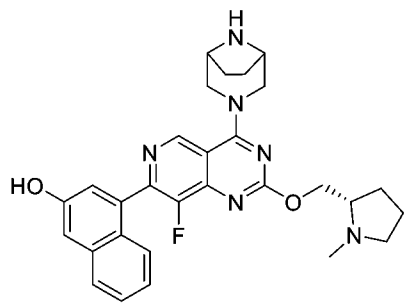
基丙-2-胺 (42.4 mg, 0.328 mmol) 及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (52.3 mg, 0.246 mmol) 於N,N-二甲基乙醯胺 (1.00 ml) 中之溶液2小時。在真空中移除溶劑且將殘餘物分配於EtOAc與10% NaHCO₃之間。有機層用鹽水洗滌，脫水且濃縮。用20-50% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到3-(2-氯-7-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (22.0 mg, 0.037 mmol, 22.3%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 602.3 (100%) / 604.3 (30%) (M, M+2)。

【0246】 步驟F. (1R,5S)-3-(7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯. 3-(2-氯-7-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (22.0 mg, 0.037 mmol)、(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (13.0 mg, 0.110 mmol)、Cs₂CO₃ (36.0 mg, 0.11 mmol) 於二噁烷 (0.500 mL) 中之混合物用氬氣充氣且在80°C下加熱5小時。使反應混合物冷卻至環境溫度且分配於EtOAc與水之間。有機相用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。用5% MeOH+0.5% NH₄OH/CH₂Cl₂溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到所需產物 (11.0 mg, 0.018 mmol, 50.0%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 597.4 (M+H)。

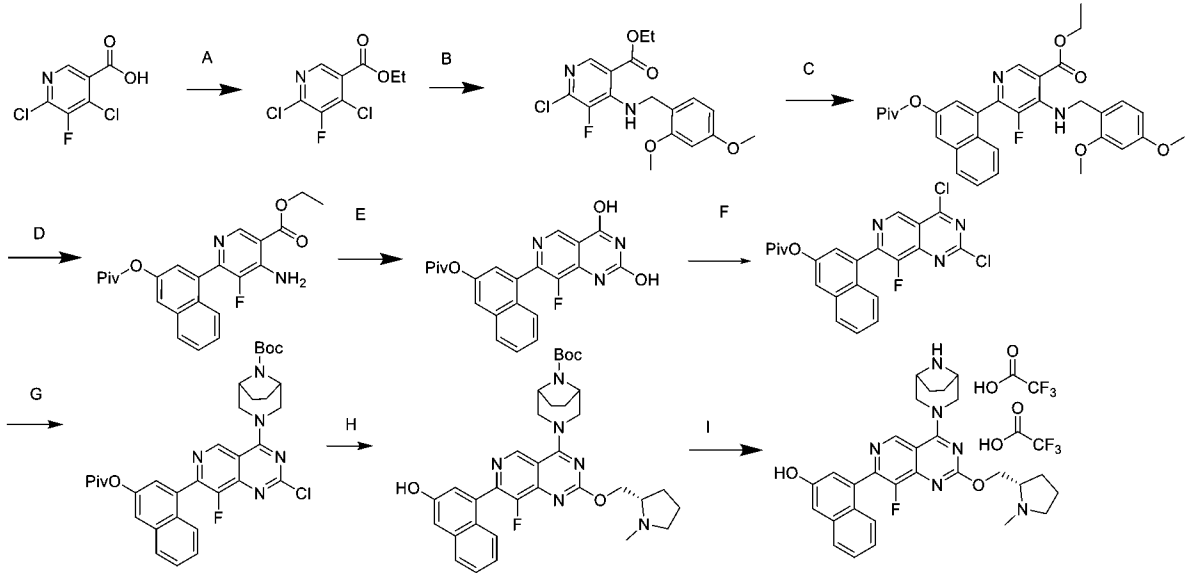
【0247】 步驟G. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇參-鹽酸鹽。向經攪拌之3-(7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (11.0 mg, 0.018 mmol) 於CH₂Cl₂ (0.500 mL) 中之溶液中添加冷的含4 N HCl之二噁烷 (922 µL, 3.69 mmol) 且在環境溫度下攪拌反應混合物2小時，且接著在真空中濃縮，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇參-鹽酸鹽 (11.0 mg, 0.018 mmol, 100%)。LCMS (MM-ES+APCI,

Pos): m/z 497.3 (M+H) 。

實施例2



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0248】 步驟A. 4,6-二氯-5-氟菸鹼酸乙酯。在80℃下加熱4,6-二氯-5-氟-3-吡啶甲酸（10.0 g，47.6 mmol）於乙醇（238 ml，47.6 mmol）中之溶液且經由冷凝器逐滴添加亞硫酸氯（6.95 ml，95.2 mmol）。在65℃下攪拌混合物隔夜。在真空中濃縮反應物且將殘餘物分配於EtOAc與水之間。有機層用NaHCO₃洗滌，脫水且濃縮，得到殘餘物，用0-100乙酸乙酯/己烷梯度溶離藉由急驟層析純化。收集產物溶離份且濃縮，得到所需產物（9.61 g，40.4 mmol，85%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 237.9 (100%), 240.1 (50%) (M, M+2) 。

【0249】 步驟B. 6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯。向

4,6-二氯-5-氟菸鹼酸乙酯 (750 mg, 3.15 mmol) 及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (1.38 ml, 7.88 mmol) 於二噁烷 (15.8 ml, 3.15 mmol) 中之混合物中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺 (521 μ L, 3.47 mmol) 且在40°C下加熱混合物18小時。混合物用EtOAc及水稀釋且分離各層。用EtOAc萃取水層 (3次)。合併之有機層經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。用0-25% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (862 mg, 2.34 mmol, 74%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 369.1 (M+H)。

【0250】 步驟C. 4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯。向6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (0.862 g, 2.34 mmol) 於二噁烷 (11.7 ml) 中之溶液中添加碳酸鉀 (2.0 M, 5.84 ml, 11.7 mmol) 及特戊酸4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基酯 (1.04 g, 2.92 mmol) 且反應混合物用氬氣充氣, 接著添加Pd₂dba₃ (0.080 g, 0.088 mmol) 及2-(二環己基膦)-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯 (0.084 g, 0.175 mmol) (XPhos)。在80°C下加熱混合物5小時。反應物經矽藻土過濾, 用EtOAc稀釋且有機層用水、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。用0-25% EtOAc/己烷作為溶離劑溶離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯 (835 mg, 1.49 mmol, 64%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 561.2 (M+H)。

【0251】 步驟D. 4-胺基-5-氟-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯。在0°C下, 用TFA (1.11 ml, 14.4 mmol) 處理4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯 (810 mg, 1.44 mmol) 於CH₂Cl₂ (14.4 ml) 中之混合物。在室溫下攪拌1小時之後, 反應混合物用飽和NaHCO₃溶液稀釋, 用EtOAc萃取。有機層經Mg₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮, 得到4-胺基-5-氟-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯 (528 mg, 1.29 mmol, 89%產率)。LCMS (MM-

ES+APCI, Pos): m/z 411.2 (M+H)。

【0252】 步驟E. 特戊酸4-(8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯。在0℃下，向4-胺基-5-氟-6-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)菸鹼酸乙酯 (1.33 g, 3.24 mmol) 於THF (6.48 ml, 3.24 mmol) 中之溶液中添加異氰酸三氯乙醯酯 (0.461 ml, 3.89 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。在真空中移除溶劑且向殘餘物中添加MeOH (16.2 ml, 3.24 mmol) 及氨 (16.2 ml, 3.24 mmol) (7 M於MeOH中)。在70℃下加熱混合物2小時。在真空中移除溶劑 (不加熱)。用CH₂Cl₂稀釋殘餘物且藉由過濾移除固體，得到第一批產物 (941 mg)。用0-100% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化濾液，又得到202 mg產物。特戊酸4-(8-氟-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯 (總共1.14 g, 1.96 mmol, 60.4%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 408.1 (M+H)。

【0253】 步驟F. 特戊酸4-(2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯。用N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (139 μL, 0.278 mmol) 處理特戊酸4-(8-氟-2,4-二側氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯 (162 mg, 0.278 mmol) 於氧氯化磷 (1.39 ml, 0.278 mmol) 中之混合物。在110℃下攪拌混合物18小時。在真空中蒸發混合物。殘餘物用CH₂Cl₂溶解且用NaHCO₃ (飽和水溶液) 洗滌，且分離各層。過濾有機物且在真空中濃縮，得到特戊酸4-(2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯 (149 mg, 0.168 mmol, 60.2%產率，以粗物質形式使用)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 444.1 (100%), 446 (70%) (M, M+2)。

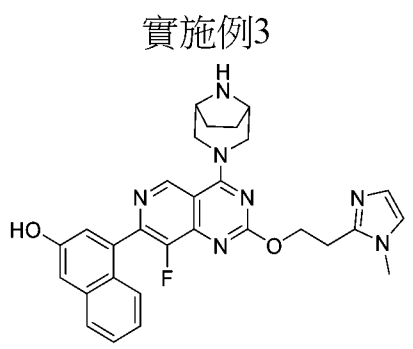
【0254】 步驟G. (1R,5S)-3-(2-氯-8-氟-7-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，用N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (264 μL, 1.51 mmol) 處理特戊酸4-(2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基酯 (149 mg, 0.302 mmol) 及8-boc-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷 (51.3 mg, 0.241 mmol) 於DMA (1.51 mL) 中之混合物。在室溫下攪拌混合

物18小時。用水稀釋混合物且用EtOAc萃取水層（3次）。過濾合併之有機層且在真空中濃縮。用0-20% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(2-氯-8-氟-7-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（77.0 mg，0.124 mmol，41%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 620.2 (100%), 621.3 (40%) (M, M+2)。

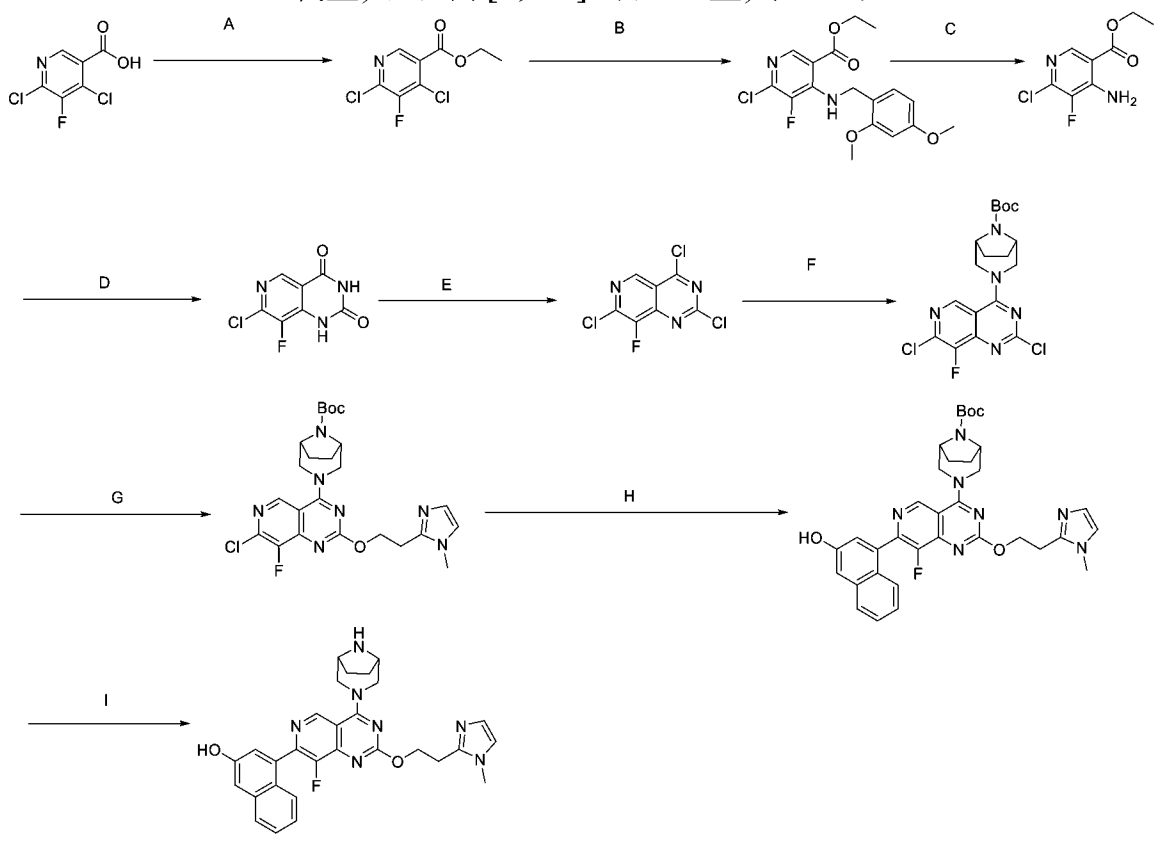
【0255】 步驟H. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇（21.0 mg，0.18 mmol）及Cs₂CO₃（81.0 mg，0.250 mmol）處理(1R,5S)-3-(2-氯-8-氟-7-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（77 mg，0.12 mmol）及二噁烷（1.24 ml）之混合物。在70℃下攪拌混合物18小時。混合物用NaHCO₃（飽和水溶液）稀釋且接著用EtOAc萃取。過濾有機層且在真空中濃縮。用0-20% MeOH/CH₂Cl₂+0.25% NH₄OH溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（17.0 mg，0.022 mmol，18%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 615.3 (100%) (M+H)。

【0256】 步驟I. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。在0℃下，向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（10.0 mg，0.016 mmol）於CH₂Cl₂（163 μL）中之溶液中添加TFA（13.0 μL，0.160 mmol）。在室溫下攪拌混合物2小時。在真空中濃縮反應混合物且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，5-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化殘餘物，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲

氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(9.00 mg , 0.012 mmol , 74%產率) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 515.2 (100%) (M+H) 。



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇



【0257】 步驟A. 4,6-二氯-5-氟菸鹼酸乙酯：在80℃下加熱4,6-二氯-5-氟-3-吡啶甲酸（ 50 g , 238 mmol ）於乙醇（ 1191 mL ）中之溶液且逐滴添加亞硫醯氯（ 34.8 mL , 476 mmol ）。在65℃下攪拌混合物，接著冷卻且在真空中濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與水之間且有機相用飽和NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾

且濃縮，得到4,6-二氯-5-氟菸鹼酸乙酯(50.4 g，89%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 248.1 (M+H)。

【0258】 步驟B. 6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯：向4,6-二氯-5-氟菸鹼酸乙酯(50.4 g，212 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(92.4 mL，529 mmol)於二噁烷(605 mL)中之混合物中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺(35.0 mL，233 mmol)且在50°C下攪拌混合物18小時。將混合物分配於EtOAc與水之間且用EtOAc萃取水層(2次)。過濾合併之有機相，乾式裝載至矽膠上且用0-50% EtOAc/己烷溶離藉由急驟管柱層析純化，得到6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯(55.0 g，70%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 369.1 (M+H)。

【0259】 步驟C. 4-胺基-6-氯-5-氟菸鹼酸乙酯：在0°C下，用TFA(4.43 mL，57.5 mmol)逐滴處理6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯(1.06 g，2.87 mmol)於CH₂Cl₂(19.2 mL)中之溶液。攪拌混合物45分鐘，接著用CH₂Cl₂(30.0 mL)稀釋且用1 M K₃PO₄(30.0 mL)處理。混合物經GF紙過濾且分離濾液層。用CH₂Cl₂(2×20 mL)萃取水層且合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之4-胺基-6-氯-5-氟菸鹼酸乙酯(657 mg，105%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 219.0 (M+H)。

【0260】 步驟D. 7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮：向冷卻至0°C之4-胺基-6-氯-5-氟菸鹼酸乙酯(628 mg，2.87 mmol)於THF(6 mL)中之懸浮液中添加異氰酸三氯乙酯(0.410 mL，3.45 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，接著在真空中濃縮。使殘餘物懸浮於MeOH(14.4 mL)中，冷卻至0°C且用氨(7 M於MeOH中，14.4 mL，101 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物16小時。過濾固體，用甲醇洗滌且在真空中脫水，得到呈白色固體狀之7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(656 mg，106%產率)。

【0261】 步驟E. 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶：用N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（1.54 mL，3.08 mmol）處理7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇（663 mg，3.08 mmol）於氧氯化磷（15.4 mL，3.08 mmol）中之混合物。將混合物加熱至110℃且在該溫度下攪拌18小時。在真空中濃縮經冷卻之混合物。使殘餘物溶解於CH₂Cl₂中且用水（3次）及飽和NaHCO₃洗滌。過濾有機層且在真空中濃縮，得到2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（656 mg，2.60 mmol，85%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 219.0 (M+H)。

【0262】 步驟F. (1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：在0℃下，用8-Boc-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷（85.4 mg，0.400 mmol）及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（439 μL，2.52 mmol）處理2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（254 mg，0.500 mmol）於DMA（2.5 mL）中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時且接著分配於EtOAc與水之間。用EtOAc（2次）萃取水層且過濾合併之有機相且在真空中濃縮。用0-50% EtOAc/己烷溶離藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（110 mg，51%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 429.1 (M+H)。

【0263】 步驟G. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：用2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇（29.5 mg，0.233 mmol）及Cs₂CO₃（114 mg，0.350 mmol）處理(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（50.0 mg，0.117 mmol）於二噁烷（11.7毫升）中之混合物且在70℃下攪拌18小時。混合物用鹽水（40 mL）稀釋且用EtOAc（3×20 mL）萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用0-5% MeOH/CH₂Cl₂溶離藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-

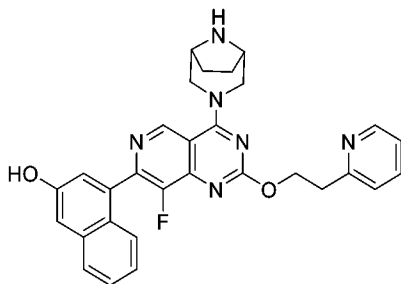
(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(34.3 mg, 57%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 518.2 (M+H)。

【0264】 步驟H. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇 (26.8 mg, 0.099 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (34.3 mg, 0.066 mmol)、K₂CO₃ (0.099 mL, 2.00 M, 0.200 mmol) 及Pd(PPh₃)₄ (7.65 mg, 0.007 mmol) 於二噁烷 (662 μL) 中之混合物用氬氣充氣且在85°C下加熱18小時，接著在室溫下攪拌48小時。混合物用水 (30 mL) 稀釋且用EtOAc (3×15 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用15-100% EtOAc/己烷溶離，接著再用0-10% MeOH/CH₂Cl₂溶離，藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (23.7 mg, 57%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 626.3 (M+H)。

【0265】 步驟I. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇：在0°C下，向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (23.7 mg, 0.038 mmol) 於CH₂Cl₂ (0.760 mL) 中之溶液中添加TFA (58.4 μL, 0.758 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時且接著添加TFA (58.4 μL, 0.758 mmol)。再攪拌2小時之後，將溶液倒入飽和NaHCO₃ (20 mL) 與EtOAc (15 mL) 之混合物中。用EtOAc (2×15 mL) 萃取水層且合併之有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空

中濃縮。用0-20% MeOH/CH₂Cl₂，2% NH₄OH溶離藉由急驟管柱層析，接著藉由 Gilson 製備型HPLC (0-95% ACN/水/0.1%TFA，經20分鐘) 純化殘餘物。將純溶離份添加至飽和NaHCO₃ (20 mL) 與EtOAc (15 mL) 之混合物中。用EtOAc (2×15 mL) 萃取水層且合併之有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮，得到呈米色膜狀之4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (9 mg，43% 產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 526.2 (M+H)。

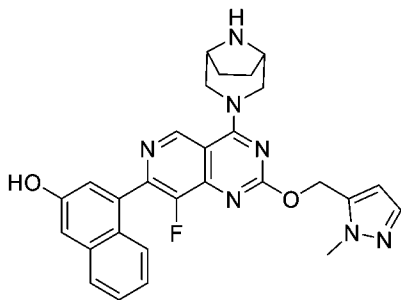
實施例4



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0266】 用2-(吡啶-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成 (28.1 mg，64%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 523.2 (M+H)。

實施例5

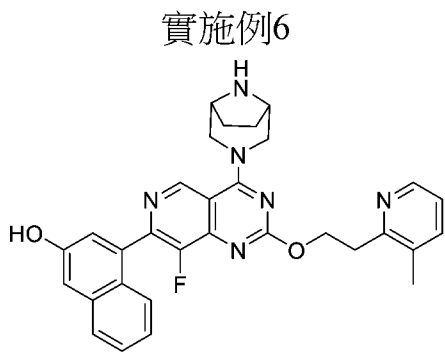


4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧

第128頁，共 864 頁(發明說明書)

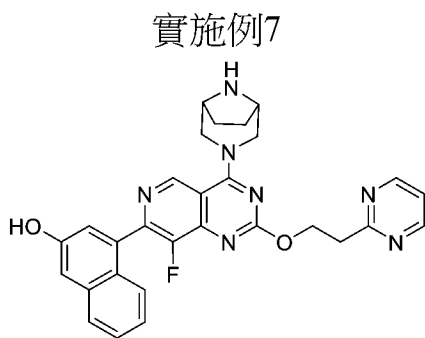
基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0267】 用(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（23.7 mg，63%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 512.2 (M+H)。



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0268】 用2-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（14.9 mg，30%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 537.2 (M+H)。

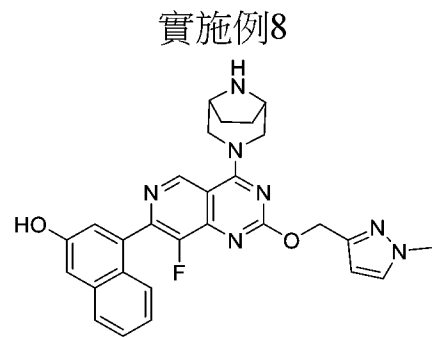


4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0269】 用2-(嘧啶-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（7.1 mg，x mmol，17%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos):

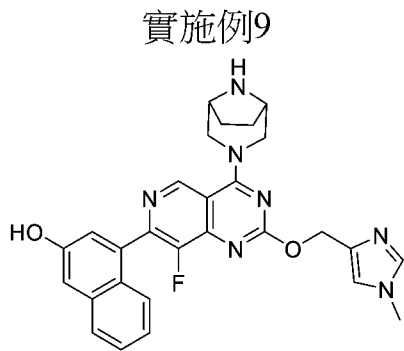
第129頁，共 864 頁(發明說明書)

m/z 524.2 (M+H) 。



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0270】 用(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（9.2 mg，11%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 512.2 (M+H) 。



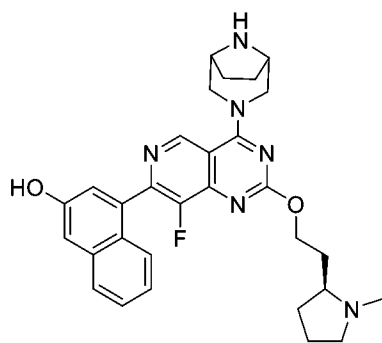
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0271】 用(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（8.6 mg，36%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 512.2 (M+H) 。

實施例10

第130頁，共 864 頁(發明說明書)

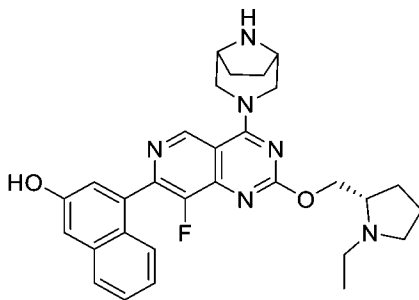
FCP-063857



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)乙醇基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0272】 用(S)-2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，與實施例3步驟G-I類似地合成（1.03 mg，0.00195 mmol，3.5%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H)。

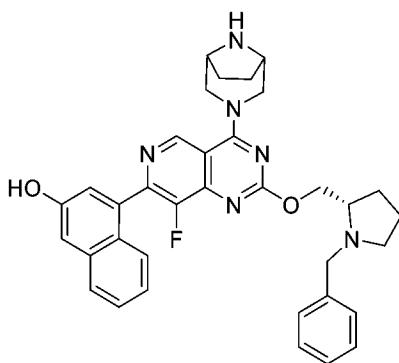
實施例11



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-乙基吡咯啉-2-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0273】 用[(2S)-1-乙基-2-吡咯啉基]甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，與實施例3步驟G-I類似地合成（1.38 mg，0.00262 mmol，2.4%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H)。

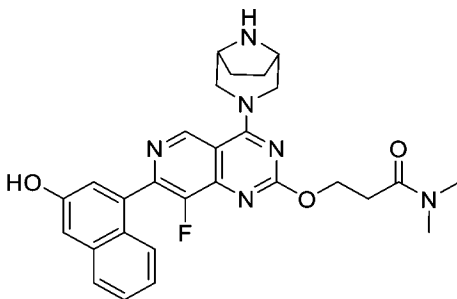
實施例12



4-(2-(((S)-1-苯甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0274】 用(S)-(-)-1-苯甲基-2-吡咯啉甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，與實施例3步驟G-I類似地合成（2.67 mg，0.00452 mmol，10.4%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 591.2 (M+H)。

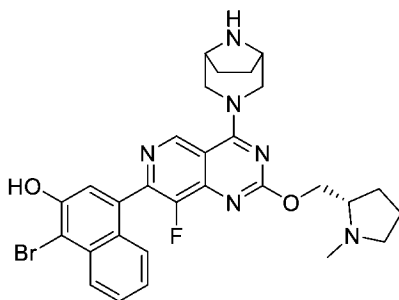
實施例13



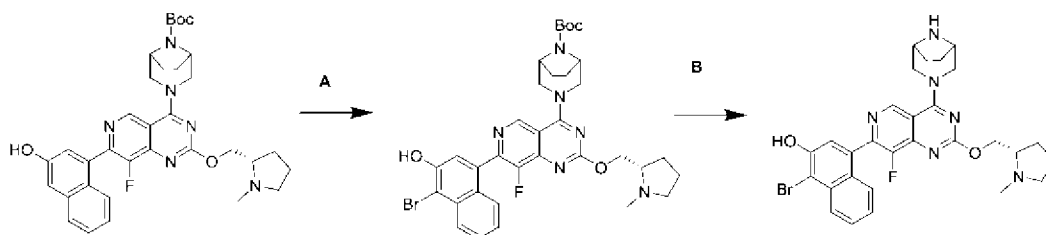
3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)-N,N-二甲基丙醯胺

【0275】 用3-羟基-N,N-二甲基丙醯胺代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，與實施例3步驟G-I類似地合成（0.885 mg，0.00171 mmol，3.52%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 517.2 (M+H)。

實施例14



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-溴萘-2-醇

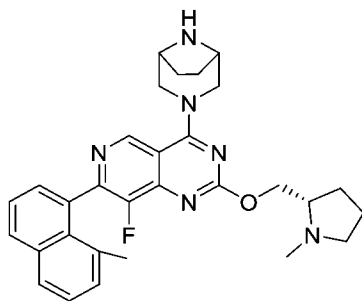


【0276】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(4-溴-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (79.0 mg, 0.130 mmol, 在實施例2中合成) 於DMF中之溶液中添加N-溴丁二醯亞胺 (27.0 mg, 0.150 mmol)。在室溫下攪拌溶液5小時。向反應物中添加水且用乙酸乙酯萃取混合物兩次。合併之有機層用水洗滌三次，經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱 (24 g, 0至20% MeOH/DCM) 純化粗產物，得到所需產物 (36.0 mg, 0.052 mmol, 40%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 693.2 (M+H)。

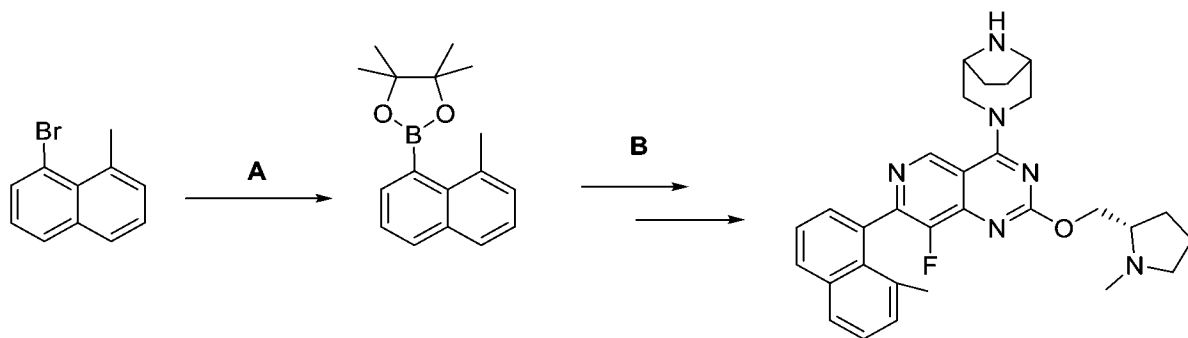
【0277】 步驟B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-溴萘-2-醇。向0℃的(1R,5S)-3-(7-(4-溴-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (36 mg, 0.052 mmol) 於DCM (1.04 ml) 中之溶液中添加TFA (160 μL, 2.08 mmol) 且在0℃

下攪拌反應物15分鐘。將反應物升溫至室溫且攪拌若干小時。在真空中濃縮反應混合物。用10至70% MeOH/DCM溶離藉由矽膠管柱純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。將產物分配於1 M Na₂CO₃（水溶液）與氯仿/異丙醇（3:1）之間。分離有機層且濃縮。向殘餘物中添加氯仿。過濾混合物且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物（5.16 mg，8.70 mmol，17%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 593.2 (M+H)。

實施例15



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

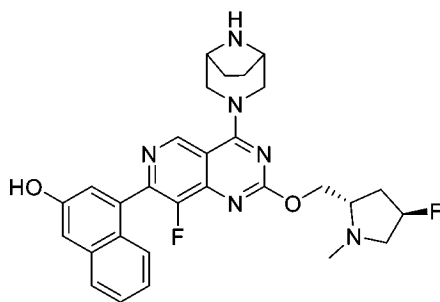


【0278】 步驟A. 4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。向1-溴-8-甲基萘（0.700 g，3.17 mmol）於二噁烷（15.8 ml）中之溶液中添加乙酸鉀（0.932 g，9.50 mmol）及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（2.41 g，9.50 mmol）且反應物用N₂充氣15分鐘，接著添加PdCl₂(dppf)（0.232 g，0.317 mmol）。將反應物加熱至95℃保持18小時。在真空中濃縮反應物且溶解於DCM中。漿料經GF/F紙過濾且在真空中濃縮有機物。該物質使用10-->100%乙酸乙酯

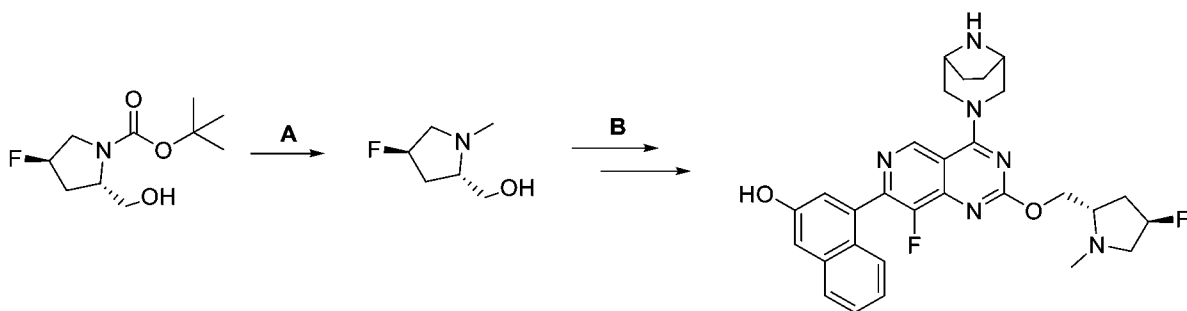
/己烷作為溶離劑層析兩次，得到4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（576 mg，2.15 mmol，68%產率）。HPLC (5-95% ACN/H₂O+0.1%TFA) 3.701 min。

【0279】 步驟B. 用4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替特戊酸4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基酯，根據實施例2步驟C-I合成標題化合物（17.0 mg，78%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 513.3 [M+H]。

實施例16



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

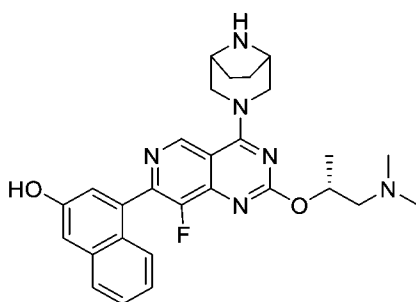


【0280】 步驟A. ((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇. 使(2S,4R)-1-(第三丁氧基羰基)-4-氟-2-羥基甲基吡咯啉（1.70 g，7.75 mmol）溶解於甲酸（14.6 ml）中，接著添加甲醛（11.7 ml，155 mmol）（37%水溶液）。將混合物加熱至65℃且在該溫度下攪拌4小時。混合物在真空中蒸發且在高真空中進一步脫水3小時，得到((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇（1.00 g，5.26 mmol，67.8%產率），

其以粗物質形式用於下一反應中。

【0281】 步驟B. 用((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成標題化合物（8.00 mg，65%）。
LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.2 [M+H]。

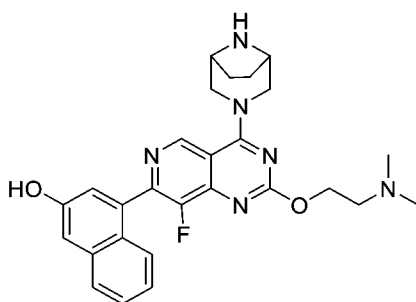
實施例17



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((R)-1-(二甲基胺基)丙-2-基)氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0282】 用(R)-1-(二甲基胺基)丙-2-醇代替(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例2步驟D-I合成（4.00 mg，33%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 503.2 [M+H]。

實施例18

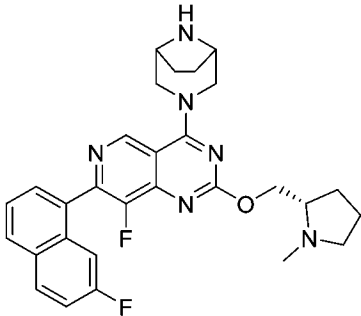


4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

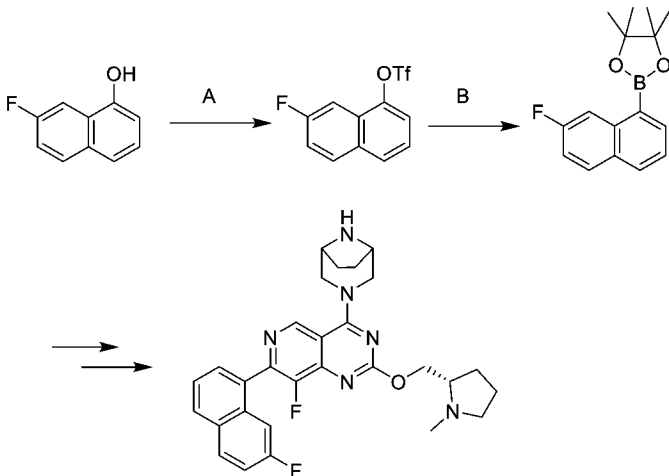
【0283】 用N,N-二甲基乙醇胺代替(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實

施例2步驟D-I合成 (7.00 mg , 58%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 489.2 [M+H] 。

實施例19



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



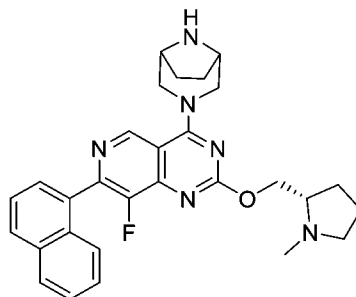
【0284】 步驟A. 三氟甲烷磺酸7-氟萘-1-基酯。在室溫下，向7-氟萘-1-醇（500 mg，3.08 mmol）於DMA（15.4 ml）中之溶液中相繼添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（0.539 ml，3.08 mmol）及N-苯基-雙(三氟甲基磺醯亞胺)（1.65 g，4.62 mmol）。在室溫下攪拌所得混合物18小時。反應混合物用飽和NaHCO₃水溶液稀釋，用EtOAc萃取且過濾有機層。在真空中蒸發濾液且用0-50% EtOAc/己烷溶離藉由層析純化，得到三氟甲烷磺酸7-氟萘-1-基酯（905 mg，3.08 mmol，99%產率）。LCMS 3.577 min。

【0285】 步驟B. 2-(7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向三氟

甲烷磺酸7-氟萘-1-基酯 (0.500 g, 1.69 mmol) 於二噁烷 (8.49 ml) 中之溶液中添加乙酸鉀 (467 mg, 5.07 mmol) 及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (1.29 g, 5.07 mmol)。反應物用N₂充氣15分鐘，接著添加PdCl₂(dppf) (124 mg, 0.169 mmol) 且將反應混合物加熱至95°C 保持18小時。在真空中濃縮反應物且溶解於DCM中。漿料經GF/F紙過濾且在真空中濃縮濾液。使用10->100% DCM/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化殘餘物，得到2-(7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (180 mg, 0.661 mmol, 39%)。HPLC 3.86 min。

【0286】 用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用2-(7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成標題化合物 (6 mg, 50%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 517.3 (M+H)。

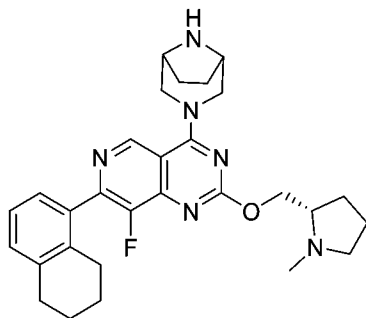
實施例20



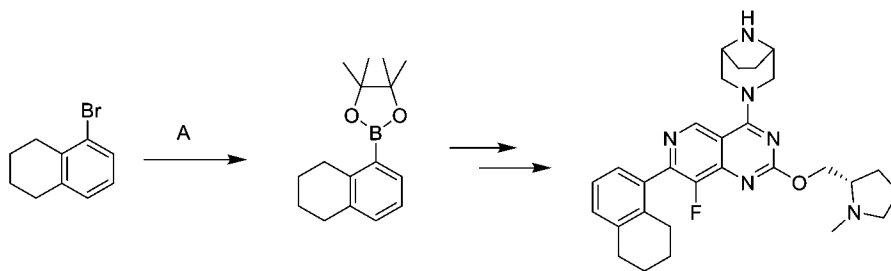
4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0287】 用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用萘-1-基酮酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成 (2.00 mg, 8%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 499.2 (M+H)。

實施例21



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



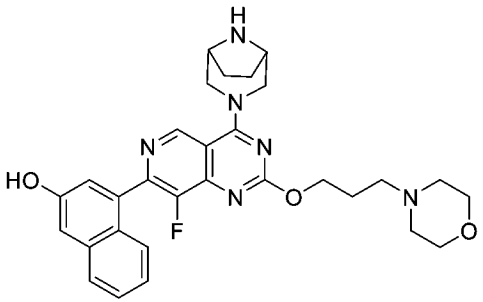
【0288】 步驟A. 4,4,5,5-四甲基-2-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。

向5-溴-1,2,3,4-四氫萘（700 mg，3.32 mmol）於二噁烷（16.6 ml）中之溶液中添加乙酸鉀（976 mg，9.95 mmol）及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（2.53 g，9.95 mmol）且反應物用N₂充氣15分鐘，接著添加PdCl₂(dppf)（243 mg，0.332 mmol）。在95℃下加熱反應物18小時。在真空中濃縮反應物且溶解於DCM中。漿料經GF/F紙過濾且在真空中濃縮有機物。使用0-30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對該物質進行層析，得到4,4,5,5-四甲基-2-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.27 g，3.94 mmol，119%產率）。LC 4.02 min。

【0289】 用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用4,4,5,5-四甲基-2-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成標題化合物（23.0 mg，100%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 503.3 (M+H)。

實施例22

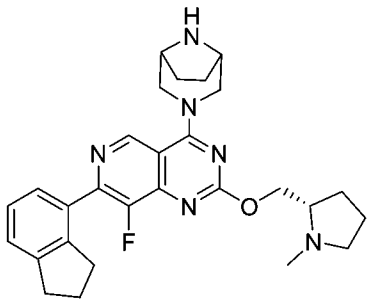
第139頁，共 864 頁(發明說明書)



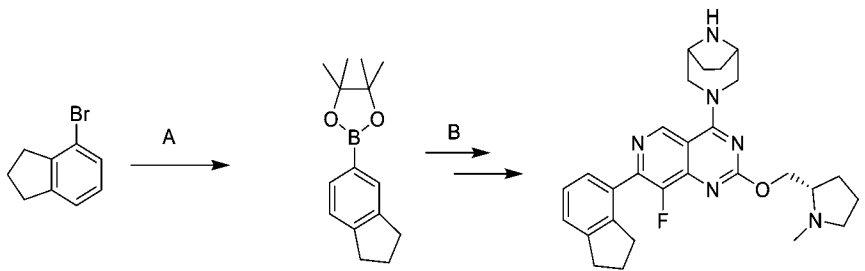
4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(3-(N-味琳基)丙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0290】 用N-3-(N-味琳基)丙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（6.00 mg，100%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.3 (M+H)。

實施例23



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

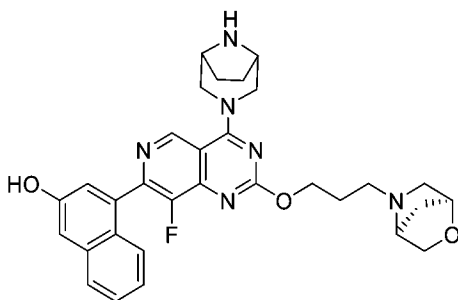


【0291】 步驟A. 2-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向4-溴-2,3-二氫-1H-茛（500 mg，2.54 mmol）於二噁烷（12.7 ml）中之溶液中添加乙酸鉀（747 mg，7.61 mmol）及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（1.93 g，7.61 mmol）。反應物用N₂充氣15分鐘，接著添加PdCl₂(dppf)（186

mg, 0.254 mmol) 且將反應物加熱至95°C 保持18小時。在真空中濃縮反應物且溶解於DCM中。漿料經GF/F紙過濾且在真空中濃縮有機物。使用0-->30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對物質進行層析，得到2-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (340 mg, 1.39 mmol, 55%產率)。HPLC 3.916 min。

【0292】 步驟B. 用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用2-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成標題化合物 (2.00 mg, 21%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 489.2 (M+H)。

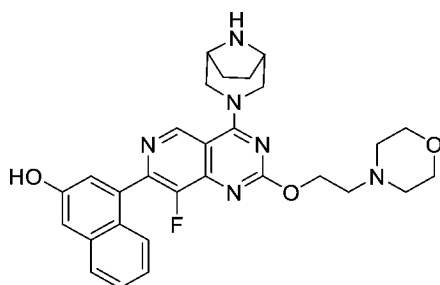
實施例24



4-(2-(3-((1S,4S)-2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)丙氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0293】 用3-((1S,4S)-2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)丙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成 (4.00 mg, 100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 557.3 (M+H)。

實施例25

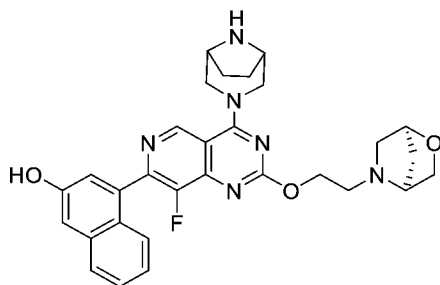


第141頁，共 864 頁(發明說明書)

4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(N-咪琳基)乙氧基)吡啶并
[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0294】 用N-羥基乙基咪啉代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（15.0 mg，100%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 531.2 (M+H)。

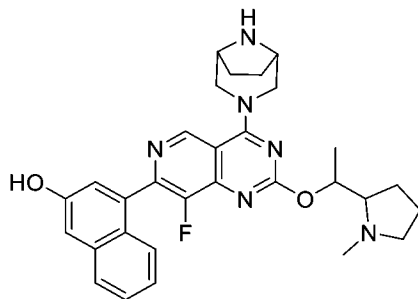
實施例26



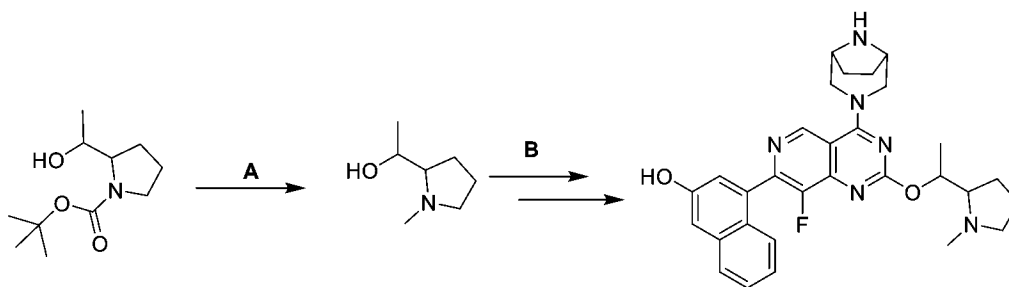
4-(2-(2-((1S,4S)-2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙
環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0295】 用2-((1S,4S)-2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成標題化合物（4 mg，0.005 mmol，56%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 543.2 (M+H)。

實施例27



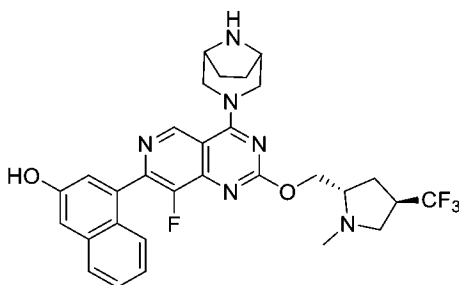
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(1-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇



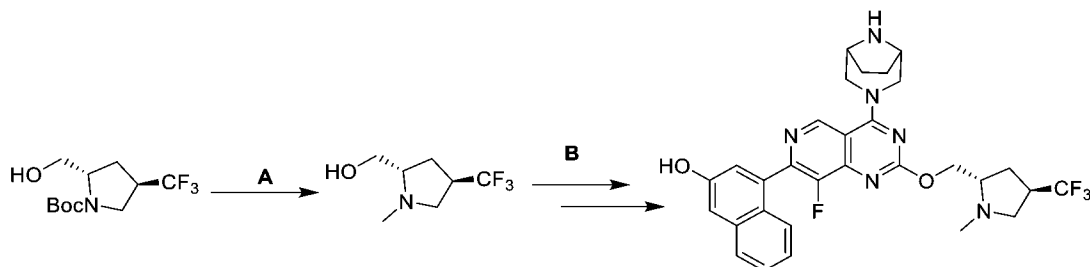
【0296】 步驟A：1-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇。向2-(1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯（0.500 g，2.32 mmol）於甲酸（4.38 ml）中之混合物中添加甲醛（3.49 ml，46.4 mmol）（37%水溶液）且將混合物加熱至65°C且攪拌4小時。混合物在真空中蒸發且在高真空中進一步脫水3小時，得到1-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇（462 mg，2.15 mmol，92%產率）。

【0297】 步驟B：用1-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成標題化合物（4.00 mg，83%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H)。

實施例28



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

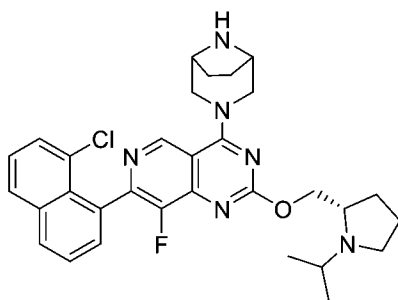


【0298】 步驟A. ((2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啉-2-基)甲醇。向

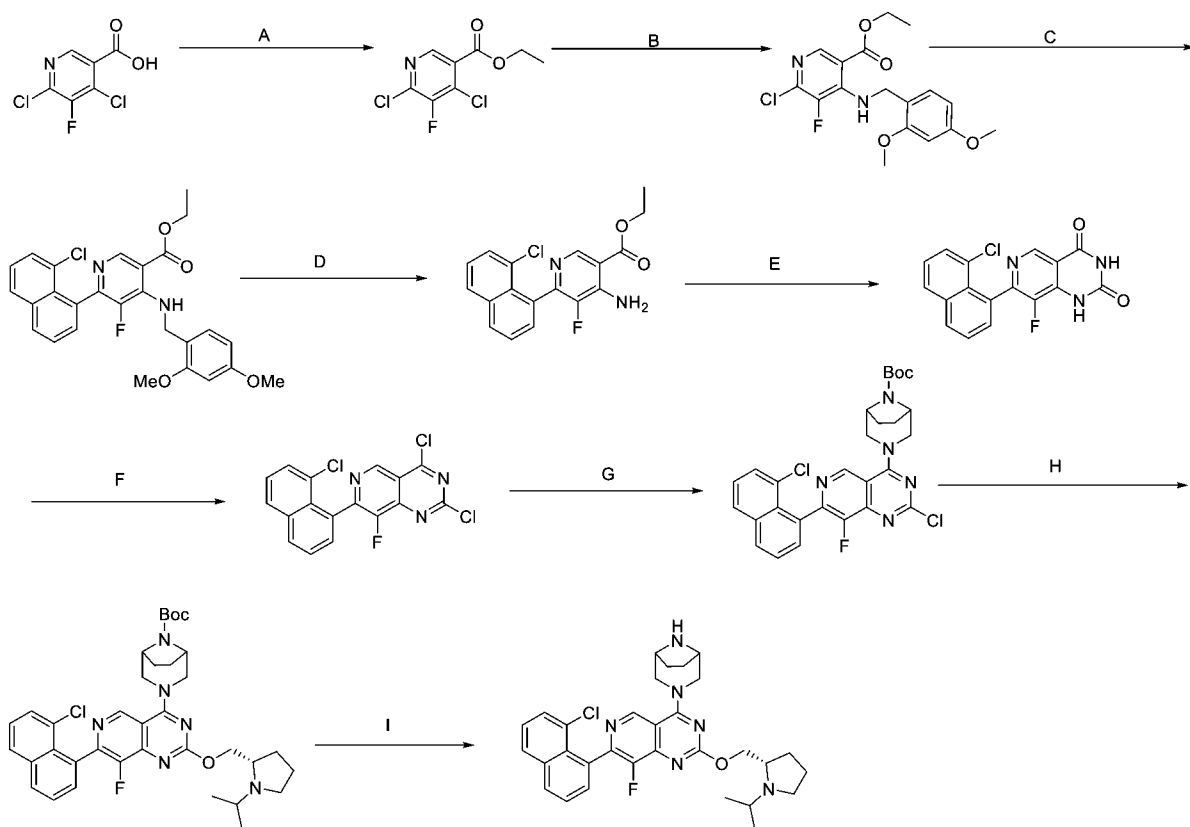
(2S,4R)-2-(羥基甲基)-4-(三氟甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯 (0.500 g, 1.86 mmol) 於甲酸 (3.50 ml) 中之混合物中添加甲醛 (2.79 ml, 37.1 mmol) (37%水溶液) 且將混合物加熱至65°C且攪拌4小時。混合物在真空中蒸發且在高真空中進一步脫水18小時，得到((2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基)甲醇 (769 mg, 2.52 mmol, 136%產率)。

【0299】 步驟B. 用((2S,4R)-1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯啶-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成標題化合物 (3.00 mg, 42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 583.2 (M+H)。

實施例29



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯吡-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-異丙基
吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0300】 步驟A. 4,6-二氯-5-氟菸鹼酸乙酯。在80℃下加熱4,6-二氯-5-氟-3-吡啶甲酸（10.0 g，47.6 mmol）於乙醇（238 ml，47.6 mmol）中之溶液且經由冷凝器逐滴添加亞硫酸氯（6.95 ml，95.2 mmol）。在65℃下攪拌所得混合物隔夜。濃縮反應混合物且將殘餘物分配於EtOAc與水之間。有機層用NaHCO₃洗滌，脫水且濃縮，得到殘餘物，用0-100 EtOAc/己烷梯度溶離藉由急驟層析純化。收集產物溶離份且濃縮，得到所需產物（9.61 g，40.4 mmol，85%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 237.9 (100%), 240.1 (50%) (M, M+2)。

【0301】 步驟B. 6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯。向4,6-二氯-5-氟菸鹼酸乙酯（750 mg，3.15 mmol）及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（1.38 ml，7.88 mmol）於二噁烷（15.8 ml，3.15 mmol）中之混合物中添加2,4-二甲氧基苯甲基胺（520 μL，3.47 mmol）且在40℃下加熱所得混合物18小時。用EtOAc及水稀釋混合物。用EtOAc（3次）萃取水層且合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。用0-25% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯（862 mg，2.34 mmol，74%產率）。LCMS

第145頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

(MM-ES+APCI, Pos): m/z 369.1 (M+H)。

【0302】 步驟C. 6-(8-氯萘-1-基)-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯。在密封容器中，在甲苯 (100 mL)、EtOH (50 mL) 及水 (25 mL) 中合併6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (4.48 g, 12.1 mmol)、2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (10.5 g, 36.4 mmol)、 K_2CO_3 (8.39 g, 60.7 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (1.40 g, 1.21 mmol) 且在 $100^\circ C$ 下攪拌2小時。將經冷卻之混合物分配於水 (300 mL) 與 EtOAc (300 mL) 之間且用 EtOAc (2×200 mL) 萃取水相。合併之有機相用鹽水 (200 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。用0至40至50% EtOAc/己烷溶離藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到6-(8-氯萘-1-基)-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (2.51 g, 5.07 mmol, 42%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 495.1 (M+)。

【0303】 步驟D. 4-胺基-6-(8-氯萘-1-基)-5-氟菸鹼酸乙酯。向6-(8-氯萘-1-基)-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (2.51 g, 5.07 mmol) 於 DCM (35 mL) 中之溶液中添加 TFA (7.81 mL, 101 mmol)。攪拌混合物1.5小時且接著用1 M K_3PO_4 小心地鹼化。在經GF紙過濾之後，用DCM (3×30 mL) 萃取濾液且合併之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到4-胺基-6-(8-氯萘-1-基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (1.74 g, 5.05 mmol, 99%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 345.0 (M+)。

【0304】 步驟E. 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。向冷卻至 $0^\circ C$ 之4-胺基-6-(8-氯萘-1-基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (1.74 g, 5.05 mmol) 於 THF (10 mL) 中之懸浮液中添加異氰酸三氯乙醯酯 (718 μL , 6.06 mmol)。攪拌混合物30分鐘，接著濃縮，懸浮於MeOH (25.2 mL) 中，冷卻至 $0^\circ C$ 且用氨 (7 M於MeOH中, 14.4 mL, 101 mmol) 處理。經16小時將混合物升溫至室溫，過濾，用最少量的甲醇洗滌且在真空中脫水，得到7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-

d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (1.38 g, 4.04 mmol, 80%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 342.0 (M+H)。

【0305】 步驟F. 2,4-二氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。向7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.96 g, 2.82 mmol) 於POCl₃ (14.1 mL) 中之懸浮液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (1.41 mL)。將混合物升溫至110°C且攪拌1.5小時。濃縮經冷卻之混合物且在真空中脫水。將殘餘物分配於EtOAc (50 mL) 與水 (50 mL) 之間, 且接著添加NaHCO₃直至呈鹼性。用EtOAc (2×30 mL) 萃取水層。合併之有機相用NaHCO₃ (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌, 接著經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮, 得到2,4-二氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶, 其未經純化即使用, 假設100%產率。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 378.0 (M+)。

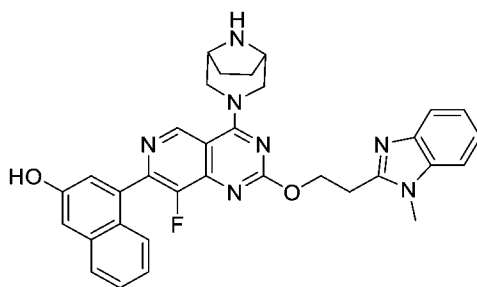
【0306】 步驟G. (1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向2,4-二氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1.07 g, 2.83 mmol) 於DCM (30 mL) 中之溶液中相繼添加(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (540 mg, 2.54 mmol) 及Et₃N (1.18 mL, 8.48 mmol)。在室溫下攪拌2小時之後, 將混合物分配於飽和NaHCO₃ (50 mL) 與DCM (50 mL) 之間。用DCM (2×30 mL) 萃取水層且合併之有機相用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。用5-40% EtOAc/己烷分離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.29 g, 2.33 mmol, 82%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 554.2 (M+)。

【0307】 步驟H. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-異丙基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。用Cs₂CO₃ (88 mg, 0.27 mmol) 處理(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶

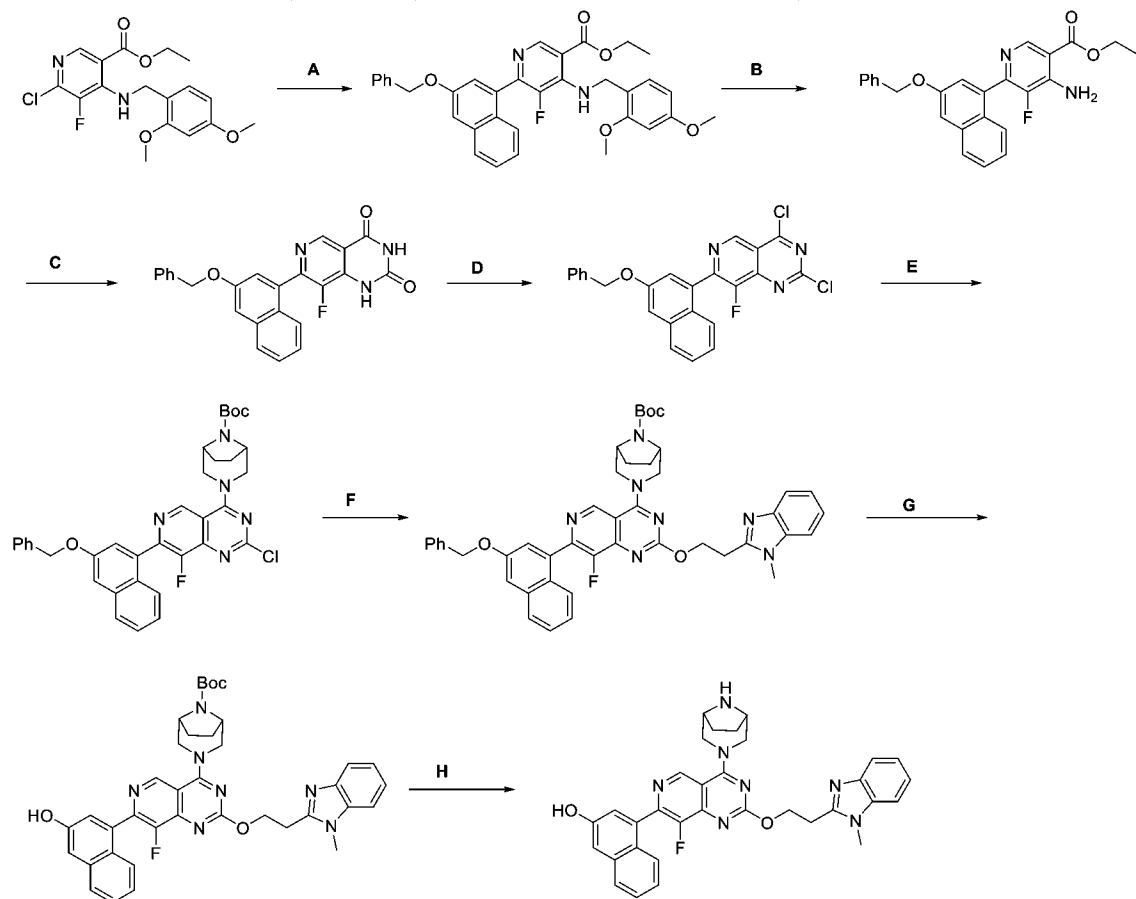
并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 0.09 mmol) 及(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇 (65 mg, 0.45 mmol) 於二噁烷 (0.9 mL) 中之混合物且在密封管中, 在70°C下攪拌16小時。將經冷卻之混合物分配於水 (10 mL) 與EtOAc (10 mL) 之間且用EtOAc (2×10 mL) 萃取水層。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。用0至20至50至100% (20% MeOH/DCM) /DCM之梯度溶離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-異丙基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (19 mg, 0.029 mmol, 32%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 661.3 (M⁺)。

【0308】 步驟I. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-異丙基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-異丙基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (19 mg, 0.029 mmol) 於DCM (1 mL) 中之溶液中添加TFA (200 µl)。在室溫下攪拌混合物1.5小時且接著在真空中濃縮。藉由逆相製備型HPLC (5-95% ACN/水/0.1% TFA, 經20分鐘) 純化殘餘物。合併純淨的含有所需產物之溶離份, 用飽和NaHCO₃鹼化且用DCM (3×10 mL) 萃取。合併之有機相經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-異丙基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (11 mg, 0.02 mmol, 68%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 561.2 (M⁺)。

實施例30



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇



【0309】 步驟A. 6-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯。在二噁烷（14 mL）中合併6-氯-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯（1.0 g, 2.71 mmol）、2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（1.75 g, 3.25 mmol）及Pd(PPh₃)₄（313 mg, 0.271 mmol）且用K₂CO₃（4.07 mL, 2 M, 8.13 mmol）處理。在密封容器中，在85℃下攪拌混合物16小時，接著冷卻且分配於水（50 mL）與EtOAc（50 mL）之間。用EtOAc（2×30 mL）萃取水層且合併之有機相用鹽水（30 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。

用5-40% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到6-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (1.21 g, 2.14 mmol, 79%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 567.2 (M+H)。

【0310】 步驟B. 4-胺基-6-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-5-氟菸鹼酸乙酯。向6-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4-((2,4-二甲氧基苯甲基)胺基)-5-氟菸鹼酸酯 (1.21 g, 2.14 mmol) 於無水DCM (14.2 mL) 中之溶液中添加TFA (3.29 mL, 42.7 mmol)。攪拌混合物1小時，接著用1 M K_3PO_4 小心地鹼化且經GF紙過濾。用DCM (3×30 mL) 萃取濾液且合併之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到4-胺基-6-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (0.884 g, 2.12 mmol, 99%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 417.1 (M+H)。

【0311】 步驟C. 7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。向冷卻至0°C之4-胺基-6-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-5-氟菸鹼酸乙酯 (884 mg, 2.12 mmol) 於THF (5 mL) 中之懸浮液中添加異氰酸三氯乙醯酯 (302 μ L, 2.55 mmol)。攪拌混合物30分鐘，接著濃縮。使殘餘物懸浮於MeOH (10 mL) 中，冷卻至0°C且用氨 (7 M於MeOH中, 6 mL, 42.5 mmol) 處理。經16小時將混合物升溫至室溫，過濾固體，用最少量的甲醇洗滌且在真空中脫水，得到呈白色固體狀之7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (720 mg, 1.74 mmol, 82%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 414.1 (M+H)。

【0312】 步驟D. 7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。向7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg, 0.484 mmol) 於 $POCl_3$ (2.42 mL) 中之懸浮液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (242 μ L)。將混合物升溫至110°C，攪拌2小時，冷卻且濃縮。將殘餘物分配於EtOAc (20 mL) 與 $NaHCO_3$ (20 mL) 之間。用EtOAc (2×10 mL) 萃取水層且合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到7-(3-(苯甲氧基)萘-1-

基)-2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (247 mg, 0.55 mmol, 113%), 其以粗物質形式使用, 假設100%產率。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 450.0 (M+)

【0313】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-2-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (218 mg, 0.48 mmol) 於DCE (5 mL) 中之懸浮液中相繼添加(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(82 mg, 0.39 mmol) 及Et₃N (202 μL, 1.45 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時且接著分配於水 (20 mL) 與DCM (20 mL) 之間。用DCM (2×10 mL) 萃取水層且合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。用0-40% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到呈發泡體狀之(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-2-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (201 mg, 0.32 mmol, 66%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 626.2 (M+)

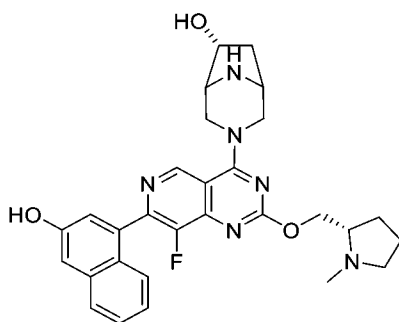
【0314】 步驟F. (1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-2-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 0.08 mmol) 及二水合2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙-1-醇 (25 mg, 0.12 mmol) 於二噁烷 (1 mL) 中之溶液中添加Cs₂CO₃ (78 mg, 0.24 mmol)。在密封管中, 在70°C下攪拌混合物16小時, 接著冷卻且分配於水 (20 mL) 與EtOAc (20 mL) 之間。用EtOAc (2×10 mL) 萃取水層且合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。用0-20% (MeOH/DCM) /DCM溶離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁

酯 (28 mg, 0.037 mmol, 46%)。

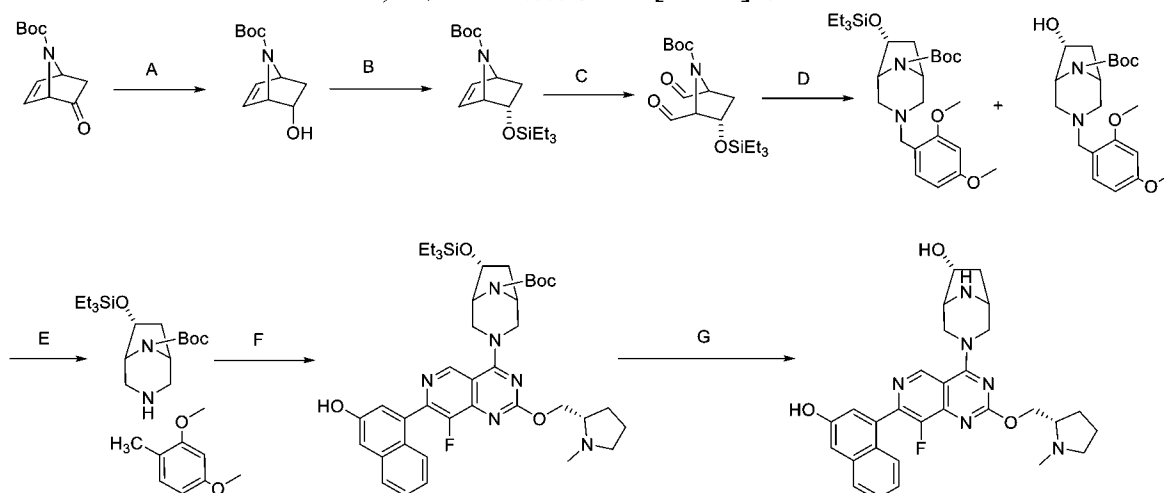
【0315】 步驟G. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 0.037 mmol) 於MeOH (2 mL) 中之懸浮液中添加10% Pd/C (濕潤, Degussa型, 10 mg)。混合物在雙壁氣球下氫化16小時, 且接著經GF紙過濾。濃縮濾液, 得到呈固體狀之(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (22 mg, 0.033 mmol, 89%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 676.3 (M+H)。

【0316】 步驟H. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (22 mg, 0.033 mmol) 於DCM (0.65 mL) 中之溶液中添加TFA (50 μ L, 0.65 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時且接著分配於飽和NaHCO₃ (20 mL) 與DCM (20 mL) 之間。用DCM (2 $\times$ 5 mL) 萃取水層且合併之有機相用鹽水 (5 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。用0-40-100% (20% MeOH/DCM) /DCM溶離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (6.3 mg, 0.011 mmol, 34%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 576.2 (M+H)。

實施例31



3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇



【0317】 步驟A. (1S,4S,5S)-5-羥基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯。向經攪拌之第三丁基-5-側氧基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸酯（500 mg，2.39 mmol）於乙醇（5 mL）中之溶液中以若干份形式添加固體肼化鈉（45 mg，1.19 mmol）。在室溫下攪拌懸浮液1小時。將反應物分配於水（20 mL）與 EtOAc（30 mL）之間且分離各層。有機層用鹽水（5 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。無色固體在空氣中乾燥且用20% EtOAc/己烷（3×0.5 mL）洗滌。合併之水相用EtOAc萃取，經Na₂SO₄脫水，在真空中濃縮，與來自主要物質之洗滌液合併且用20至50% EtOAc/hex溶離在矽膠上層析。合併含有產物之溶離份與最初獲得之固體，得到5-羥基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯（500 mg，99%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.59 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 11.9, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 1.49 (br.s., 1H), 1.40 (s, 9H), 1.40 (m, 1H)。

【0318】 步驟B. 5-((三乙基矽基)氧基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯。向經攪拌之5-羥基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯 (500 mg, 2.37 mmol) 及三乙胺 (660 μ L, 4.73 mmol) 於二氯甲烷 (4.7 mL) 中之溶液中逐滴添加三乙基氯矽烷 (0.60 mL, 3.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應物分配於水 (10 mL) 與MTBE (15 mL) 之間, 且分離有機層且用鹽水 (5 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮。使用10至40% EtOAc/己烷作為溶離劑在矽膠上層析殘餘物, 得到呈無色液體狀之5-((三乙基矽基)氧基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯 (718 mg, 93%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 226.3 (M-Boc+H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.47 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.57 (br.s., 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 2.22 (ddd, $J = 11.5, 7.8, 4.5$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.87 (dd, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 1H), 0.57 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H)。

【0319】 步驟C. (2R,3S,5S)-2,5-二甲醯基-3-((三乙基矽基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。在乾冰-乙醇浴液中冷卻經攪拌之5-((三乙基矽基)氧基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯 (718 mg, 2.21 mmol) 於二氯甲烷 (11 mL) 中之溶液且引入臭氧 (約1%於 O_2 中) 流。在反應混合物變成藍色 (約45分鐘) 之後, 用 N_2 沖洗且逐滴添加三苯基膦 (1446 mg, 5.51 mmol) 於DCM (5 mL) 中之溶液。經1小時使所得粗2,5-二甲醯基-3-((三乙基矽基)氧基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之溶液升溫至室溫且立即用於下一反應中。

【0320】 步驟D. 3-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及3-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向經攪拌之粗第三丁基-2,5-二甲醯基-3-((三乙基矽基)氧基)吡咯啉-1-甲酸酯 (789 mg, 2.21 mmol) 於二氯甲烷 (45 mL) 中之溶液中一次性添加固態三乙醯氧基酮氫化鈉 (1169 mg, 5.52 mmol), 接著以約0.1 mL/min之速率逐份添加(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (369 mg, 2.21 mmol) 於DCM

(1 mL) 中之溶液。在添加完成之後，在室溫下攪拌反應物90分鐘且接著添加2 M Na₂CO₃ (10 mL)。再攪拌反應物一小時且分離各層。有機相用水及鹽水 (各 10 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發。使用10至20至40% EtOAc/己烷作為溶離劑在矽膠上層析殘餘物，得到呈無色結晶固體狀之3-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (251 mg, 23%) 及3-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (155 mg, 19%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 493.3 (M+H)。

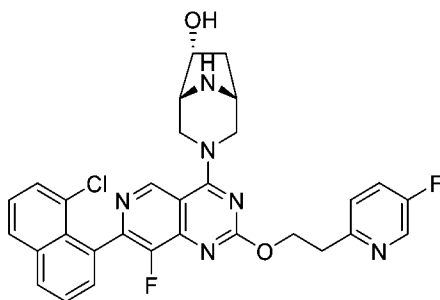
【0321】 步驟E. 3-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：向經攪拌之3-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (251 mg, 0.509 mmol) 於MeOH (4 mL) 中之溶液中添加20%氫氧化鈣/碳 (200 mg) 且將反應混合物脫氣。引入氫氣氛圍(橡膠氣球)且攪拌反應物1小時。漿料經矽藻土過濾且用MeOH (3×2 mL) 洗滌矽藻土。在真空中蒸發合併之有機層。使殘餘物溶解於MTBE (1 mL) 中，經棉塞過濾且在N₂流下濃縮，得到第三丁基-3-(2,4-二甲氧基苯甲基)-6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯與2,4-二甲氧基甲苯之1:1混合物。該物質未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 343.3 (M+H)。

【0322】 步驟F. 3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向經攪拌之(S)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (50 mg, 0.119 mmol) 於N,N-二甲基乙醯胺 (0.6 mL) 中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.1 mL, 0.6 mmol) 且在室溫下攪拌溶液15分鐘。添加固態2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異𐤇尿 (HATU試劑, 181 mg, 0.476 mmol)。攪拌反應物10分鐘且接著在冰

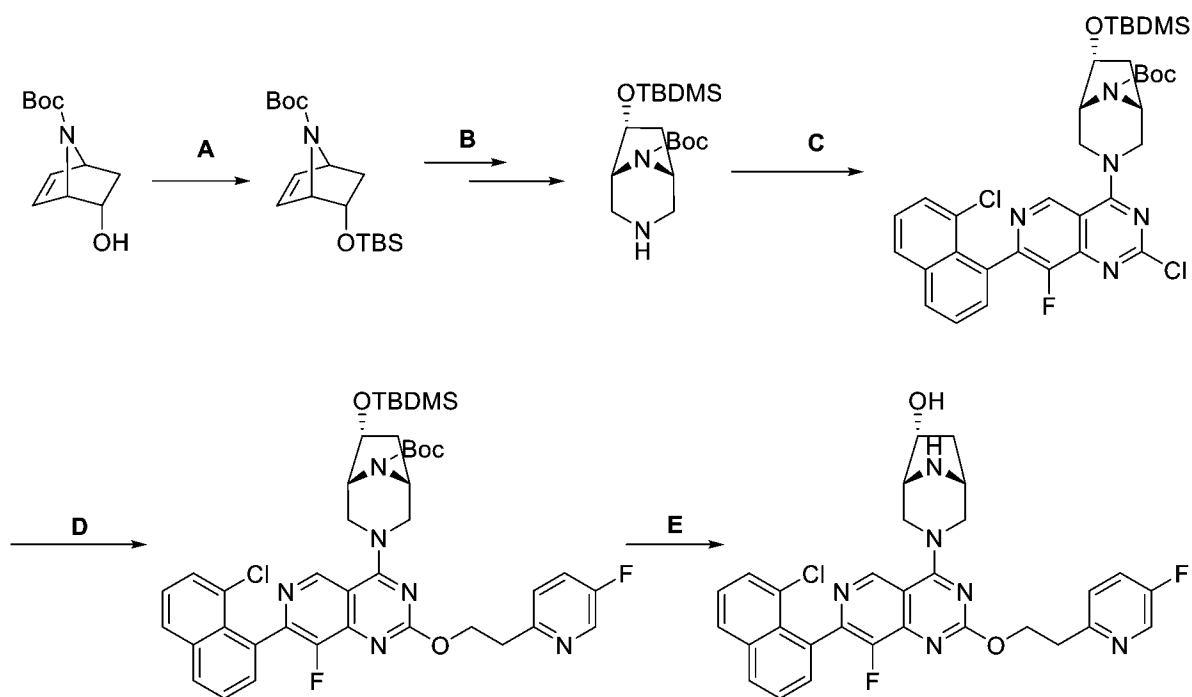
浴上冷卻。添加6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及2,4-二甲氧基-1-甲苯 (1:1) (59 mg, 0.12 mmol) 於DMA (0.1 mL) 中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。添加三乙胺 (0.1 mL) 及水 (0.2 mL) 且攪拌反應混合物隔夜。在真空中蒸發反應物且用4至10% (10% NH₄OH/甲醇) /二氯甲烷作為溶離劑在矽膠上層析殘餘物，得到呈無色固體狀之3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (37 mg, 42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 745.3 (M+H)。

【0323】 步驟G. 3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇. 使用3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例2步驟I合成。無色固體，產率30%。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 531.2 (M+H)。

實施例32



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇



步驟A. (1S,4S,5S)-5-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯。在30°C下攪拌(1S,4S,5S)-5-羥基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯 (4.1 g, 19 mmol)、咪唑 (2.0 g, 29 mmol) 及第三丁基氯二甲基矽烷 (3.5 g, 23 mmol) 於N,N-二甲基甲醯胺 (8 mL) 中之混合物1小時且接著在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用MeOH (2 mL) 淬滅，在室溫下攪拌1小時且分配於水 (50 mL) 與MTBE (100 mL) 之間。有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌，經Na₂SO₄ 脫水，在真空中蒸發且用10至40% EtOAc/己烷溶離在矽膠上層析，得到呈無色油狀之標題化合物 (5.6 g, 89%)。

步驟B. (6R)-6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在步驟C中用(1S,4S,5S)-5-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯代替(1S,4S,5S)-5-((三乙基矽基)氧基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲酸第三丁酯，根據實施例31步驟C-E合成。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 343.2 (M+H)。

【0324】 步驟C. (1R,5R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三

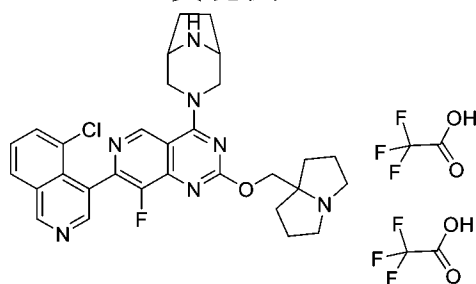
丁酯。向2,4-二氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.90 g, 2.4 mmol) 於 DCE (24 mL) 中之懸浮液中相繼添加(1R,5R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (810 mg, 2.4 mmol) 及Et₃N (0.99 mL, 7.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時且接著分配於飽和NaHCO₃ (50 mL) 與DCM (50 mL) 之間。用DCM (2×30 mL) 萃取水層且合併之有機相用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。用5-35% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到(1R,5R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.08 g, 1.58 mmol, 66%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 684.2 (M+H)。

【0325】 步驟D. (1R,5R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯. 用Cs₂CO₃ (110 mg, 0.33 mmol) 處理(1R,5R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (75 mg, 0.11 mmol) 及2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇 (62, 0.44 mmol) 於二噁烷 (1 mL) 中之混合物且在密封管中，在70℃下攪拌16小時。將經冷卻之混合物分配於水 (10 mL) 與EtOAc (10 mL) 之間且用EtOAc (2×10 mL) 萃取水層。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。用0-50% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到(1R,5R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (22 mg, 0.028 mmol, 25%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 789.3 (M+H)。

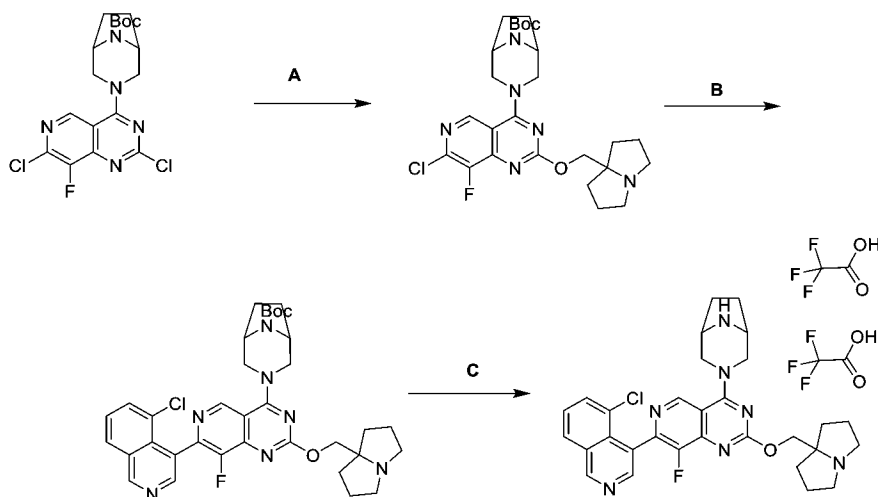
【0326】 步驟E. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇. 用TBAF (42 μL,

0.04 mmol) 處理(1R,5R,6R)-6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (22 mg, 0.03 mmol) 於THF (2 mL) 中之溶液且在室溫下攪拌2小時。將混合物分配於水 (10 mL) 與EtOAc (10 mL) 之間且用EtOAc (2×10 mL) 萃取水層。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。使殘餘物溶解於DCM (1 mL) 中且用TFA (100 μl) 處理。在攪拌2小時之後, 再添加300 μL TFA且繼續攪拌2小時。在真空中濃縮混合物且接著藉由Gilson 製備型HPLC (0-95% ACN/水/0.1% TFA, 經20分鐘) 純化。用飽和NaHCO₃及DCM 處理溶離份, 得到(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇 (5 mg, 0.0087 mmol, 31%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.2 (M+H)。

實施例33



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯))



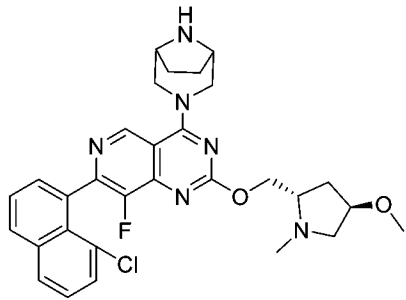
【0327】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯. 用(四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G合成，得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (155 mg, 0.291 mmol, 42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.2 (M+H)。

【0328】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 0.094 mmol)、5-氯-4-(三甲基錫烷基)異喹啉 (91.9 mg, 0.281 mmol)、BINAP (11.7 mg, 0.019 mmol) 及碘化銅 (I) (5.4 mg, 0.028 mmol) 於甲苯 (3.13 mL) 中之混合物用氬氣脫氣5分鐘。添加PdCl₂(dppf) (6.9 mg, 0.009 mmol) 且在密封管中，在90℃下攪拌混合物16小時。將經冷卻之混合物分配於EtOAc (15 mL) 與水 (20 mL) 之間且接著經GF紙過濾。用EtOAc (2×10 mL) 萃取水層且合併之有機相用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。相繼用0-100% (20% MeOH/CH₂Cl₂) /CH₂Cl₂及100% (20% MeOH/CH₂Cl₂, 2% NH₄OH) /CH₂Cl₂溶離，藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-((四

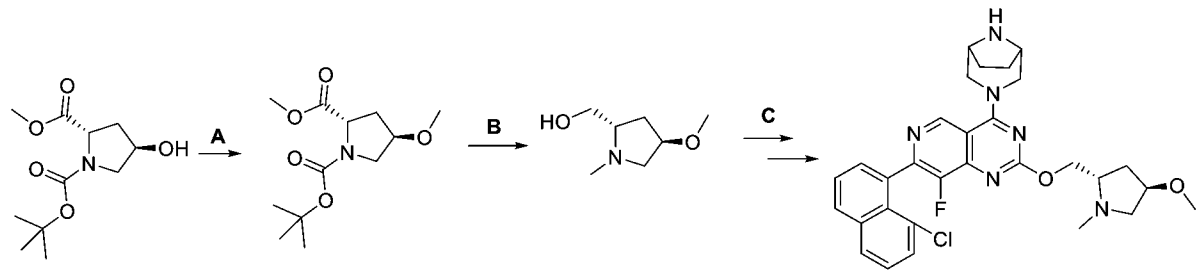
氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (10.3 mg , 0.016 mmol , 17%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 660.3 (M+H) 。

【0329】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)：向(1R,5S)-3-(7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (10.3 mg , 0.016 mmol) 於CH₂Cl₂ (0.312 mL) 中之溶液中添加TFA (0.024 mL , 0.312 mmol) 。在室溫下攪拌混合物2小時。在真空中濃縮反應物。藉由Gilson 製備型 HPLC (5-95% ACN/H₂O , 經20分鐘) 純化殘餘物且接著凍乾，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (6.4 mg , 0.008 mmol , 52%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 560.2 (M+H) 。

實施例34



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-甲
氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

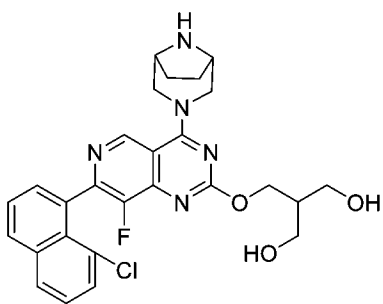


【0330】 步驟A. (2S,4R)-4-甲氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯：在室溫下攪拌(2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯（500 mg，2.04 mmol）、碘甲烷（0.330 ml，5.30 mmol）及氧化銀（520 mg，2.24 mmol）於乙腈（2.1 ml）中之混合物隔夜。再添加氧化銀（520 mg，2.24 mmol）及碘甲烷（0.330 ml，5.30 mmol）且在室溫下攪拌反應物隔夜。向反應混合物中添加水且用乙酸乙酯萃取混合物兩次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗混合物，得到呈油狀之(2S,4R)-4-甲氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 4.31 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

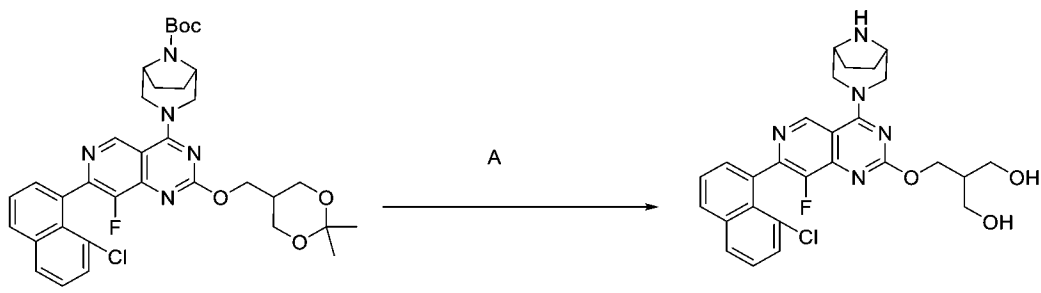
【0331】 步驟B. ((2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇：將冰浴中之含(2S,4R)-4-甲氧基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯（422 mg，163 mmol）之氧雜環戊烷（54 ml）逐滴添加至氫化鋰鋁（4.88 ml，4.88 mmol）中。攪拌反應物30分鐘，接著加熱至66°C保持3小時且在室溫下攪拌隔夜。藉由在0°C下逐滴添加1.5 ml飽和硫酸鈉（水溶液）來淬滅反應物且攪拌反應物1小時。混合物經矽藻土床過濾。濃縮濾液。使殘餘物溶解於氯仿中且過濾，得到呈油狀之((2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 3.89-3.83 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H)。

【0332】 步驟C. 用((2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，接著使用實施例2步驟I進行去保護，根據實施例29步驟H合成4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘓啶（13.10 mg，0.023 mmol，26%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 563.2 [M+H]。

實施例35



2-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)丙烷-1,3-二醇

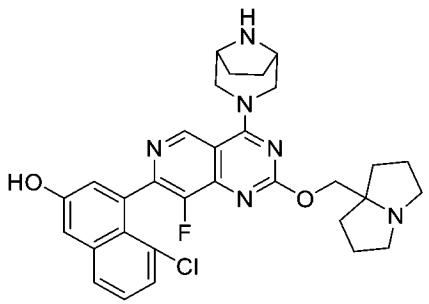


【0333】 (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：用(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H合成。

【0334】 步驟A. 2-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)丙烷-1,3-二醇：向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-5-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（60 mg，0.09034 mmol）之粗混合物中添加DCM（0.5 ml）、TFA（0.25 ml）及水（0.25 ml）且在室溫下攪拌混合物3小時。移除溶劑且藉由製備型HPLC（5至95% CH₃CN:H₂O（具有0.1%TFA），15分鐘）純化殘餘物，得到不純的產物，藉由製備型HPLC（5至95% CH₃CN:H₂O（具有0.1% TFA），20分鐘）進一步純化，得到所需產物（三氟乙酸鹽）。將含有產物之溶離份添加至飽和NaHCO₃中且用乙酸乙酯萃取2次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物（游離鹼）

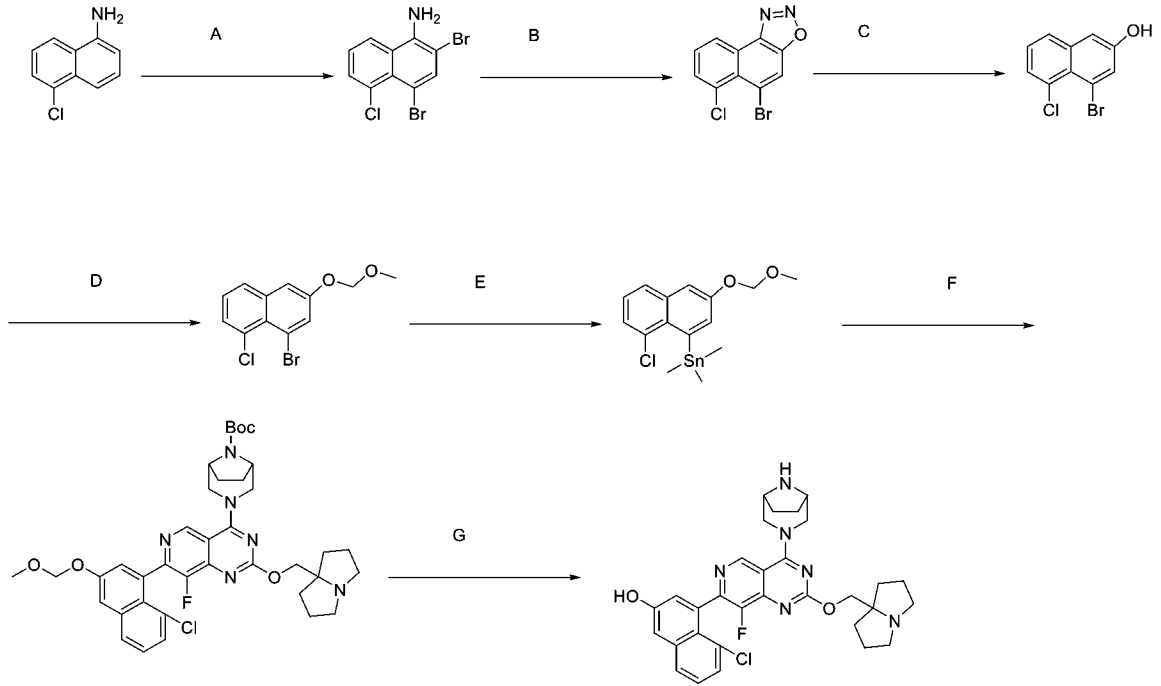
(4.31 mg , 0.00823 mmol , 9.1%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.2 [M+H]。

實施例36



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)

甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇



【0335】 步驟A. 2,4-二溴-5-氯萘-1-胺：向5-氯萘-1-胺（1000 mg，5.63 mmol）於氯仿（30 ml）中之溶液中逐滴添加含溴（0.58 ml，11.3 mmol）之氯仿（30 ml）。在50℃下加熱混合物隔夜。在室溫下再逐滴添加含溴（0.58 ml，11.3 mmol）之30 ml氯仿且再將混合物升溫至50℃保持4小時。將反應物冷卻至室溫且在真空中濃縮。向殘餘物中添加水且用乙酸乙酯萃取水層三次。合併之有機層

經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之2,4-二溴-5-氯萘-1-胺。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.36 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 4.46 (bs, 2H)。

【0336】 步驟B. 5-溴-6-氯萘并[1,2-d][1,2,3]喹二唑：使2,4-二溴-5-氯萘-1-胺（900 mg，2.68 mmol）溶解於乙酸（22 ml）及丙酸（2.2 ml）中且在冰浴中冷卻，接著添加亞硝酸鈉（278 mg，4.02 mmol）且在0℃下攪拌反應物一小時且在室溫下攪拌一小時。向反應物中添加水且用乙酸乙酯萃取水層三次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗產物，得到呈棕色/黃色固體狀之5-溴-6-氯萘并[1,2-d][1,2,3]喹二唑。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, J = 8.0, 4.0 Hz)。

【0337】 步驟C. 4-溴-5-氯萘-2-醇：在0℃下，使5-溴-6-氯萘并[1,2-d][1,2,3]喹二唑（282 mg，0.995 mmol）溶解於乙醇（15 ml）及THF（15 ml）中。添加脲氫化鈉（86.5 mg，2.29 mmol）且經2小時升溫至室溫。移除溶劑且向殘餘物中添加水。混合物用2 M HCl（水溶液）酸化且用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗產物，得到呈黃色固體狀之4-溴-5-氯萘-2-醇。¹H NMR 500 MHz, (CDCl₃) δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 7.15 (s, 1H), 5.02 (s, 1H)。

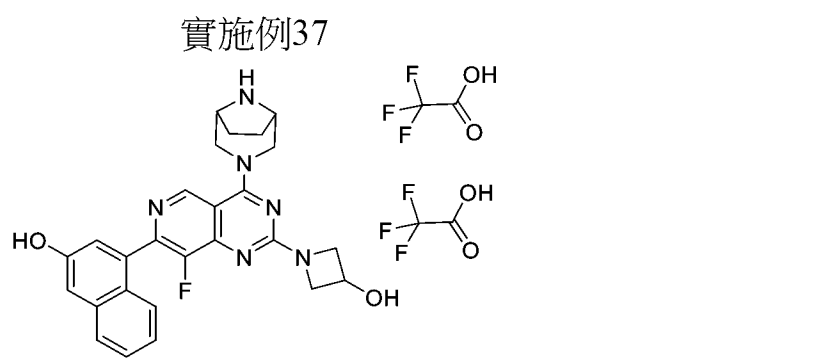
【0338】 步驟D. 1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘：在0℃下，向4-溴-5-氯萘-2-醇（203 mg，0.788 mmol）於THF（3900 μL）中之溶液中添加氫化鈉（47.3 mg，1.18 mmol）。在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著添加氯甲基甲基醚（77.8 μL，1.02 mmol）且經2小時將混合物升溫至室溫。在真空中濃縮反應物。使殘餘物分配於EtOAc與水之間且分離各層。再用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗物質，得到呈固體狀之1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘。¹H NMR 500 MHz, (CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J= 10.0

Hz), 7.49 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, 1H, J= 10.0 Hz), 5.26 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

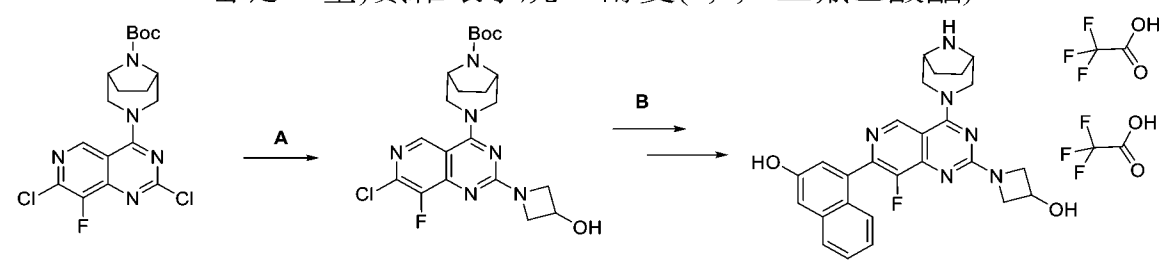
【0339】 步驟E. (8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷：1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘 (200 mg, 0.663 mmol)、1,1,1,2,2,2-六甲基二錫烷 (0.69 ml, 3.32 mmol) 及甲苯 (4.1 ml) 之混合物用氬氣充氣5分鐘。添加肆(三苯基膦)Pd(0) (76.6 mg, 0.0663 mmol) 且反應物再用氬氣充氣幾分鐘。在110°C下加熱混合物隔夜。用水稀釋反應物且用己烷萃取水層2次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗產物，得到呈油狀之(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷。¹H NMR 500 MHz, (CDCl₃) δ 7.67 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, J= 10.0 Hz), 5.30 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 0.42 (s, 9H)。

【0340】 步驟F. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (192 mg, 0.36 mmol)、(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷 (208 mg, 0.54 mmol)、碘化銅 (I) (20.6 mg, 0.108 mmol) 及BINAP (44.9 mg, 0.072 mmol) 於甲苯 (4.0 ml) 中之混合物用氬氣充氣五分鐘。添加二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) 二氯甲烷加合物 (29.4 mg, 0.036 mmol) 且混合物再用氬氣充氣5分鐘。在90°C下加熱混合物隔夜。用水稀釋反應物且用乙酸乙酯萃取水層兩次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗物質，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 719.3 [M+H]。

【0341】 步驟G. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇：向(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.11 mmol)於MeOH(1.1 ml)中之溶液中添加鹽酸溶液(4.0 M於1,4-二噁烷中, 139 μL, 0.556 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時。再添加鹽酸溶液(139 μL, 0.556 mmol)且在室溫下攪拌反應物1.5小時。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC C18(Gilson, 5-50% ACN/H₂O(具有0.1% TFA))純化殘餘物, 得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇(7.86 mg, 0.00978 mmol, 8.8%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.1 [M+H]。



1-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氮雜環丁烷-3-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

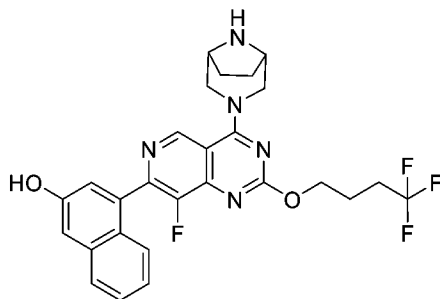


【0342】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：在室溫下，向

(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 0.233 mmol) 於二噁烷 (4 ml) 中之混合物中添加氮雜環丁烷-3-醇 (鹽酸鹽, 95%; 27 mg, 0.234 mmol) 及 Cs_2CO_3 (228 mg, 0.700 mmol)。在 80°C 下攪拌混合物18小時。再添加氮雜環丁烷-3-醇 (鹽酸鹽, 27 mg, 0.234 mmol) 及 Cs_2CO_3 (228 mg, 0.700 mmol) 且在 80°C 下加熱混合物3.5小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層經硫酸鎂脫水, 過濾且濃縮。藉由矽膠管柱 (24 g, 20至50% EtOAc/Hex) 純化粗物質, 得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (19 mg, 0.0409 mmol, 17%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 465.2 (M+H)。

【0343】 步驟B：用(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯進行實施例3步驟H, 接著根據實施例2步驟I合成標題化合物 (1.16 mg, 0.0024 mmol, 70%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 473.2 (M+H)。

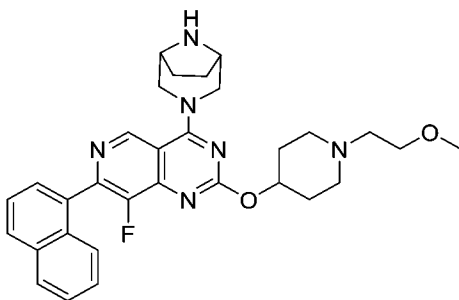
實施例38



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(4,4,4-三氟丁氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0344】 根據用4,4,4-三氟丁-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成 (45.0 mg，0.085 mmol，80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 528.2 [M+H]。

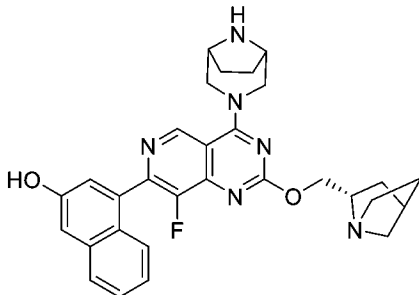
實施例39



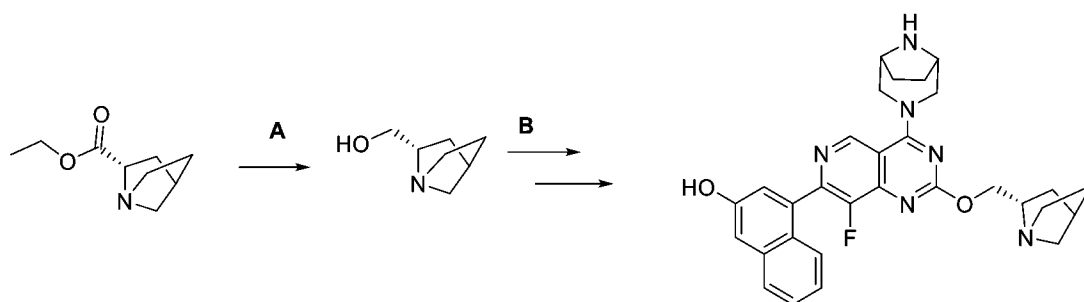
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-(2-甲氧基乙基)吡啶-4-基)氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0345】 根據用1-(2-甲氧基乙基)吡啶-4-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G且用萘-1-基醯酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇進行實施例3步驟H，接著根據實施例2步驟I之方法進行去保護來合成 (7.26 mg，0.012 mmol，91%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 543.2 [M+H]。

實施例40



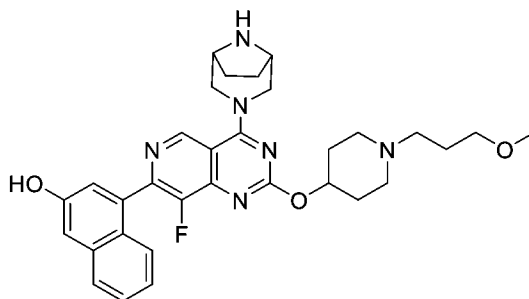
4-(2-(((2S)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇



【0346】 步驟A. (1R,2S,4R)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲醇：攪拌氫化鋁鋇（1 M於THF中，2.56 ml，2.56 mmol）且在冰浴中冷卻。逐滴添加含(1R,2S,4R)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸乙酯（0.255 g，1.51 mmol）之THF（2 ml）。將反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由在0°C下逐滴添加0.8 ml飽和硫酸鈉（水溶液）來淬滅反應物且攪拌反應物1小時。混合物經矽藻土床過濾。濃縮濾液。使殘餘物溶解於氯仿中且過濾，得到粗((1R,2S,4R)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲醇。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 3.32-3.21 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.41 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 2.17 (d, 1H, J= 10.0 Hz), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 1H)。

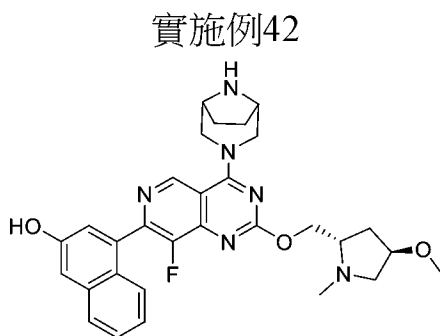
【0347】 步驟B：根據用(1R,2S,4R)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成標題化合物（15.59 mg，0.030 mmol，22%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 527.3 [M+H]。

實施例41



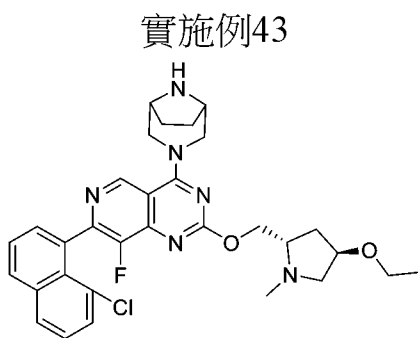
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-(3-甲氧基丙基)哌啶-4-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0348】 根據用1-(3-甲氧基丙基)-4-哌啶醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成（11.6 mg，0.020 mmol，34%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3 [M+H]。



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

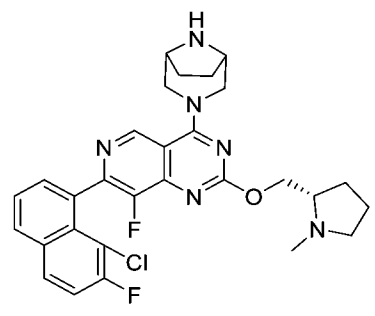
【0349】 根據用((2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成（8.32 mg，0.015 mmol，35%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.3 [M+H]。



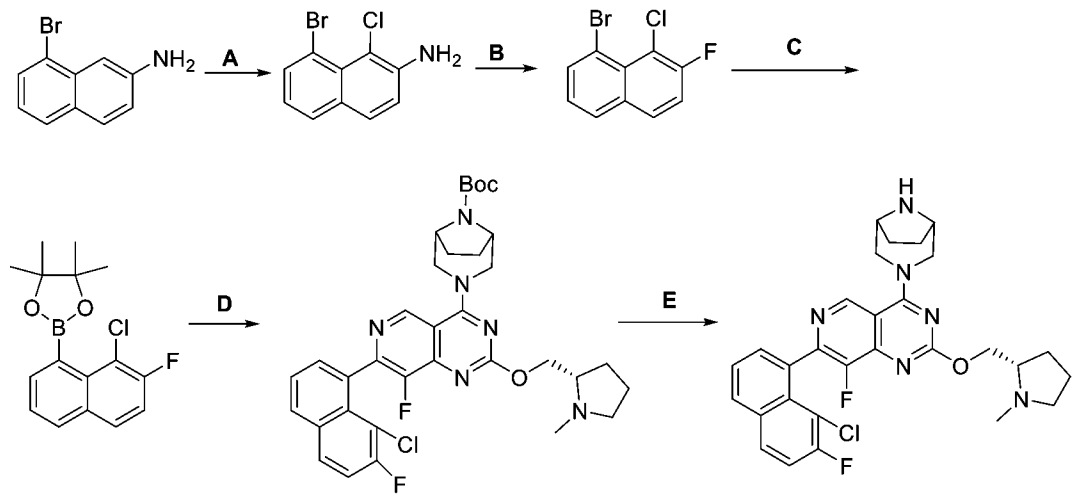
4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((2S,4R)-4-乙氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0350】 在步驟A中用乙基碘代替甲基碘，根據實施例34合成（6.95 mg，0.00897 mmol，87%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 [M+H]。

實施例44



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0351】 步驟A. 8-溴-1-氯萘-2-胺：向8-溴萘-2-胺（2.3 g，10 mmol）於CCl₄（104 ml，10 mmol）中之混合物中添加NCS（1.4 g，10 mmol）且在50℃下加熱所得混合物2小時。將混合物冷卻至室溫且攪拌隔夜。過濾漿料以分離固體產物。用0-20%己烷/EtOAc溶離藉由管柱層析純化固體，得到產物（1.9 g，72%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 256.1, 258.1 [M+H]

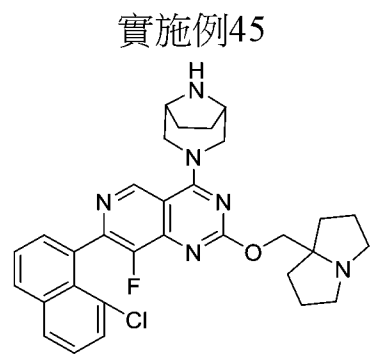
【0352】 步驟B. 8-溴-1-氯-2-氟萘：在冰浴中冷卻四氟酞酸亞硝鎂（378 mg，3.23 mmol）於DCM（2.5 ml）中之漿料。添加8-溴-1-氯萘-2-胺（680 mg，2.65 mmol）。攪拌混合物1小時且移除溶劑。添加1,2-二氯苯（10 ml）且在160至180℃下加熱反應混合物一小時。移除溶劑且藉由矽膠管柱（80 g，100%己烷）純化殘餘物，得到呈白色固體狀之8-溴-1-氯-2-氟萘。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃)

δ 7.95-7.93 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.76 (dd, 1H, $J=8.0, 4.0$ Hz), 7.36 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J=8.0$ Hz)。

【0353】 步驟C. 2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷：向8-溴-1-氯-2-氟萘（223 mg，0.859 mmol）於二噁烷（4.3 ml）中之溶液中添加乙酸鉀（253 mg，2.58 mmol）及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷）（436 mg，1.72）。反應混合物用氬氣充氣5分鐘。添加PdCl₂(dppf)（31.4 mg，0.0430 mmol）且將反應混合物加熱至95°C保持6小時。將反應物冷卻至室溫且添加水。用乙酸乙酯/己烷（1:1）萃取水層2次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱（24 g，0至10% EtOAc/己烷）純化粗物質，得到呈白色固體狀之2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃) δ 7.84 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.75 (dd, 1H, $J=8.0, 4.0$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.32 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 1.45 (s, 12H)。

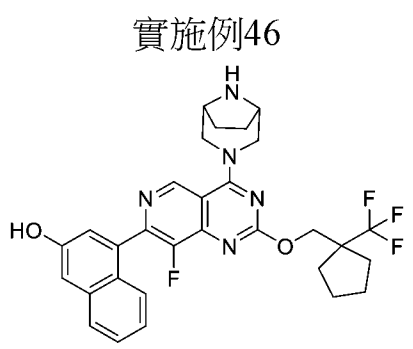
【0354】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（157 mg，0.514 mmol）、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3 步驟A-G合成）（124 mg，0.245 mmol）、K₂CO₃（169 mg，1.22 mmol）及Pd(Ph₃P)₄（28.3 mg，0.0245 mmol）於甲苯（2.4 ml）、EtOH（0.64 mL）及水（0.32 mL）中之混合物用氬氣充氣5分鐘，在85°C下加熱隔夜。將混合物冷卻至室溫，添加水且用乙酸乙酯萃取混合物2次。合併之有機物經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱（24 g，0至10% MeOH/DCM）純化粗物質，得到粗產物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 651.1 [M+H]。

【0355】 步驟E：4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。根據實施例2 步驟I之方法合成標題化合物（6.93 mg，0.093 mmol，86%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 551.2 [M+H]。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0356】 根據用四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲醇代替(S)-1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成（5.93 mg，0.00786 mmol，18%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.2 [M+H]。

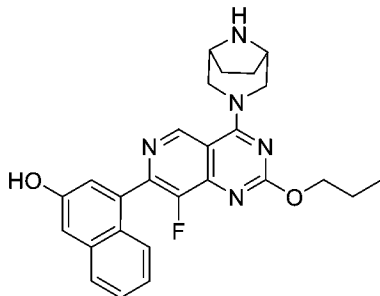


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-(三氟甲基)環戊基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0357】 根據用[1-(三氟甲基)環戊基]甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙醇進行實施例3步驟G及H，接著根據實施例2步驟I之方法進行去保護來合成

(10.29 mg , 0.013 mmol , 9%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 568.2 [M+H]。

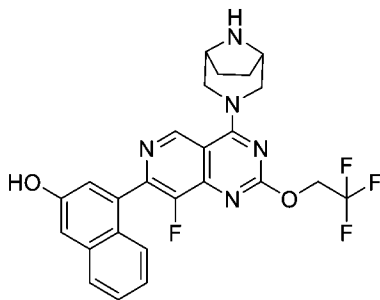
實施例47



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-丙氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0358】 根據用1-丙醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著根據實施例2步驟I之方法進行去保護來合成 (37.91 mg , 0.0578 mmol , 32%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 460.2 [M+H]。

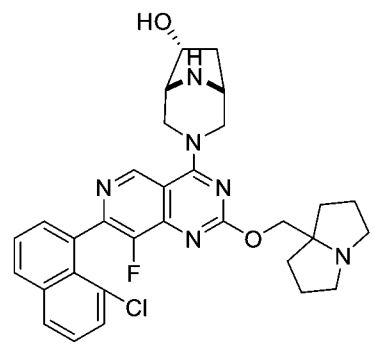
實施例48



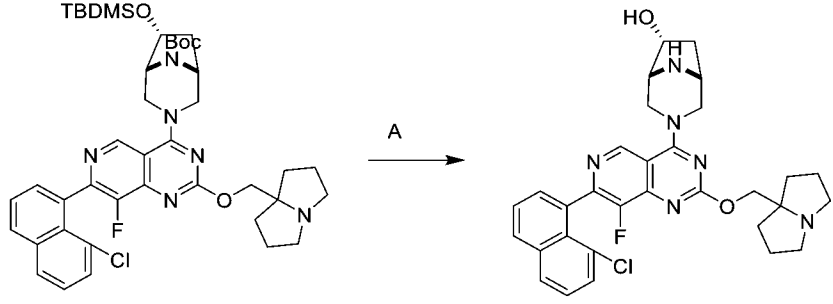
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0359】 根據用2,2,2-三氟乙醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著根據實施例2步驟I之方法進行去保護來合成 (42.15 mg , 0.0606 mmol , 33%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 500.2 [M+H]。

實施例49



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇

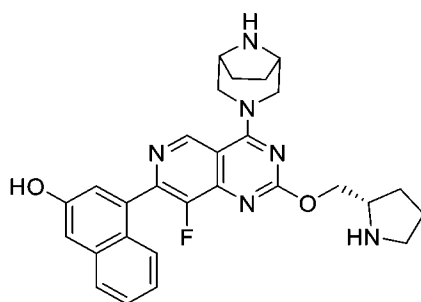


【0360】 6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：用6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及六氫-1H-吡叻-7a-基甲醇代替(1R,5S)-3-(2-氯-8-氟-7-(3-(特戊醯氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例2步驟H合成。

【0361】 步驟A：3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇：將6-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(27 mg，0.034200 mmol) 之混合物置放於7:3 DCM:TFA (1 mL) 中且在室溫下攪拌3小時。移除溶劑且向殘餘物中添加含2.5 M HCl之乙醇 (3 ml)。在室溫下攪拌混合物3小時。

濃縮反應物且藉由製備型HPLC (5至95% CH₃CN:H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物，得到3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇 (10.29, 0.0128 mmol, 38%產率)。
LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.2 [M+H]。

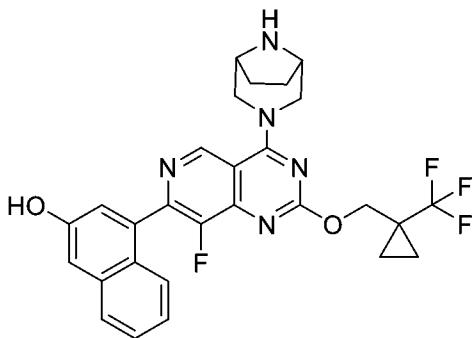
實施例50



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0362】 根據用(S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著根據實施例2步驟I之方法進行去保護來合成 (53.03 mg, 0.0761 mmol, 97%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 501.2 [M+H]。

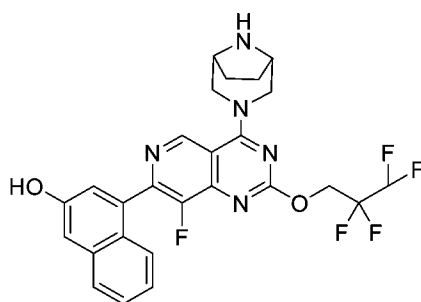
實施例51



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0363】 根據用[1-(三氟甲基)環丙基]甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著根據實施例2步驟I之方法進行去保護來合成（18.0 mg，0.0245 mmol，15.7%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 540.2 [M+H]。

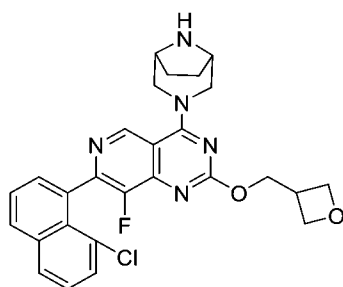
實施例52



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0364】 根據用2,2,3,3-四氟丙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著根據實施例2步驟I之方法進行去保護來合成（31.7 mg，0.0435 mmol，33.5%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 532.2 [M+H]。

實施例53



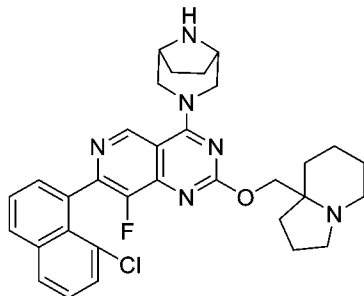
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(氧雜環丁烷-3-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0365】 根據用氧雜環丁烷-3-基甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成（10.4 mg，0.0206

第178頁，共 864 頁(發明說明書)

mmol，34%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 506.2 [M+H]。

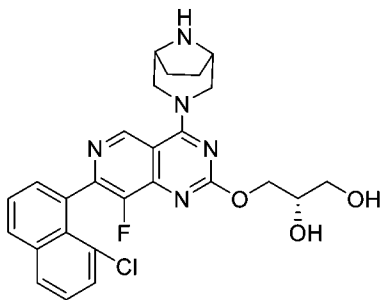
實施例54



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯蔡-1-基)-8-氟-2-((六氫吡啶-8a(1H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0366】 根據用(六氫吡啶-8a(1H)-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成（6.20 mg，0.00806 mmol，42%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3 [M+H]。

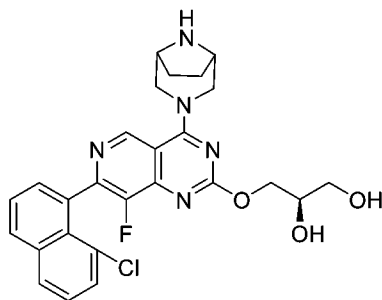
實施例55



(S)-3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯蔡-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙烷-1,2-二醇

【0367】 根據用(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用實施例35步驟A進行去保護來合成（15.1，0.025 mmol，23%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 510.2 [M+H]。

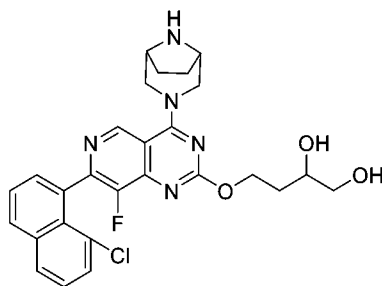
實施例56



(R)-3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并
[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙烷-1,2-二醇

【0368】 根據用(s)-(+)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用實施例35步驟A進行去保護來合成（16.6 mg，0.0324 mmol，30%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 510.2 [M+H]。

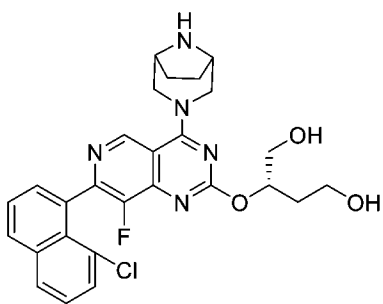
實施例57



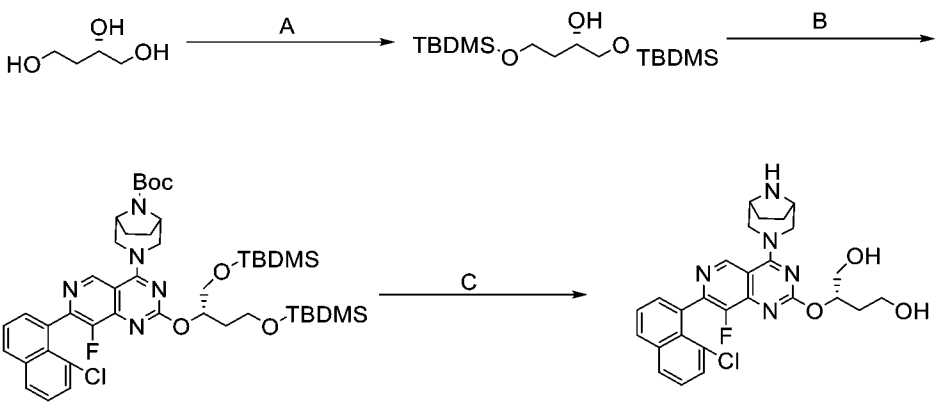
4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]
嘧啶-2-基)氧基)丁烷-1,2-二醇

【0369】 根據用2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用實施例35步驟A進行去保護來合成（12.1 mg，0.0194 mmol，31%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.2 [M+H]。

實施例58



(S)-2-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丁烷-1,4-二醇



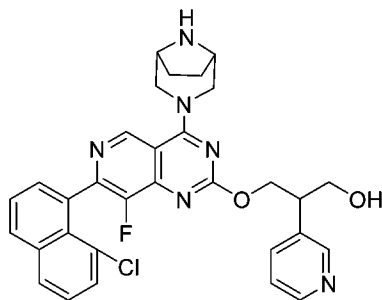
【0370】 步驟A. (S)-2,2,3,3,10,10,11,11-八甲基-4,9-二氧-3,10-二矽基癸-6-醇：向(S)-(-)-1,2,4-丁三醇（776 mg，7.3 mmol）、第三丁基二甲基矽基氯（2425 mg，16.1 mmol）及4-(二甲基胺基)吡啶（89.3 mg，0.73 mmol）於二氯甲烷（15.6 ml）中之混合物中添加三乙胺（1.77 g，17.55 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。向混合物中添加氯仿且有機物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗產物，得到(S)-2,2,3,3,10,10,11,11-八甲基-4,9-二氧-3,10-二矽基癸-6-醇。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 335.3 [M+H]。

【0371】 步驟 B. (1R,5S)-3-(7-(8- 氯 萘 -1- 基)-8- 氟 -2-(((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-八甲基-4,9-二氧-3,10-二矽基癸-6-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：向在冰浴中冷卻之(S)-2,2,3,3,10,10,11,11-八甲基-4,9-二氧-3,10-二矽基癸-6-醇（30 mg，0.090 mmol）於二甲基甲醯胺（0.5 ml）中之溶液中添加氫化鈉（5.6 mg，0.23 mmol）。在5分鐘

之後，將反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌50分鐘。反應物在冰浴中冷卻且添加(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.090 mmol)。經3小時將反應物升溫至室溫。用水淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取水層兩次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗物質，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-八甲基-4,9-二氧-3,10-二矽基癸-6-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。

【0372】 步驟C. (S)-2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丁烷-1,4-二醇：在0℃下向HCl(2 ml, 2.5 M 於乙醇中)中添加(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-2,2,3,3,10,10,11,11-八甲基-4,9-二氧-3,10-二矽基癸-6-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(11 mg, 0.013 mmol)且攪拌混合物2小時。在真空中濃縮反應物。向殘餘物中添加DCM(0.75 ml)及TFA(0.25 ml)且在室溫下攪拌反應物1小時。在真空中濃縮反應物且藉由製備型HPLC(5至95% CH₃CN:H₂O(具有0.1% TFA), 20分鐘)純化殘餘物，得到(S)-2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丁烷-1,4-二醇(3.52 mg, 0.00566 mmol, 44%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.2 [M+H]。

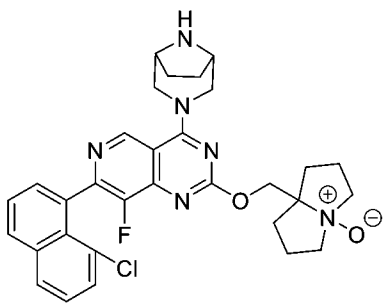
實施例59



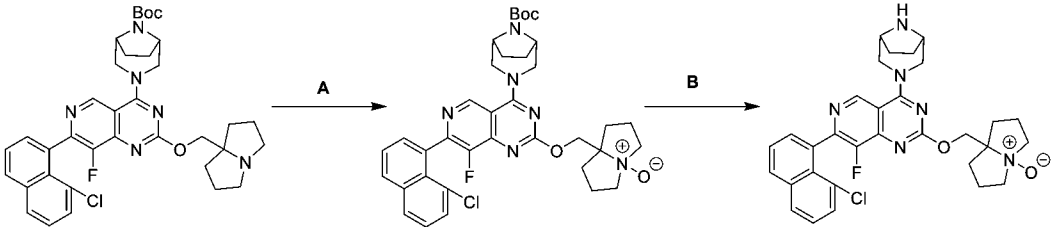
3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)-2-(吡啶-3-基)丙-1-醇

【0373】 根據用2-(吡啶-3-基)丙烷-1,3-二醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成（25.23 mg，0.0377 mmol，87%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571.3 [M+H]。

實施例60



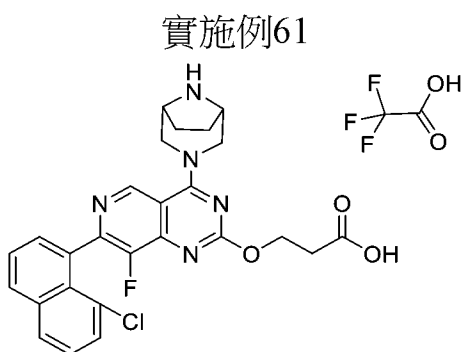
4(1H)-氧化7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫吡嗪



【0374】 步驟A. 4(1H)-氧化7a-(((4-((1R,5S)-8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫吡嗪：在室溫下，向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（26 mg，0.039 mmol）於二氯甲烷（0.4 ml）中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸（12 mg，0.051 mmol）。攪拌溶液1小時。再添加3-氯過氧苯甲酸（12 mg，0.051 mmol）且在室溫下再攪拌反應物一小時。向反應物中添加飽和NaHCO₃且用乙酸乙酯萃取水層兩次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管

柱純化粗產物，得到4(1H)-氧化7a-(((4-((1R,5S)-8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫吡吡。 ^1H NMR 400 MHz, (CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.41 (t, 1H, $J=8.0$), 4.85 (s, 2H), 4.7-4.3 (m, 4H), 3.71-3.68 (m, 6H), 2.50-2.31 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.80 (bs, 2H), 1.51 (s, 9H)。

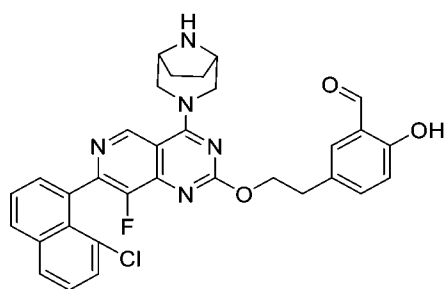
【0375】 步驟B：4(1H)-氧化7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫吡吡。根據實施例2步驟I之方法脫除4(1H)-氧化7a-(((4-((1R,5S)-8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫吡吡之保護基 (5.55 mg, 0.00825 mmol, 37%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.3 $[\text{M}+\text{H}]$ 。



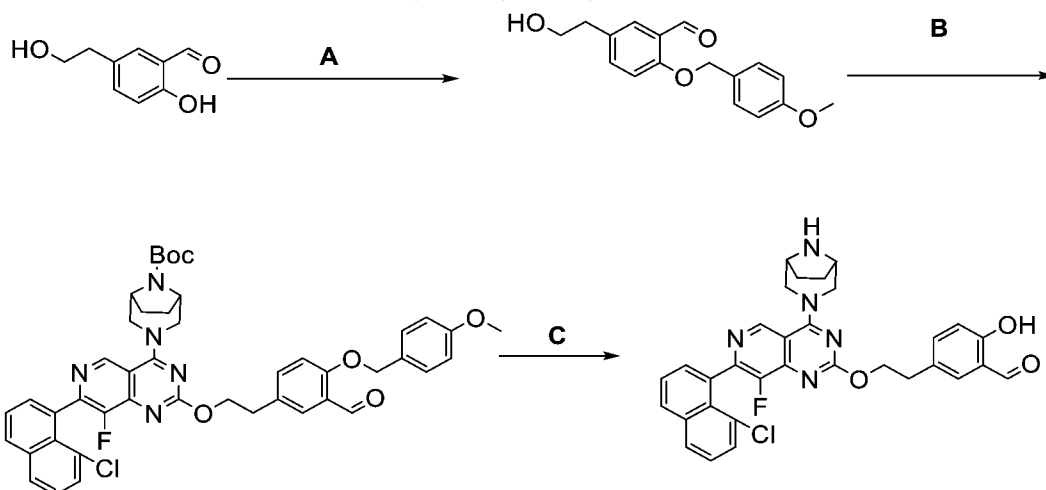
3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙酸化合物及2,2,2-三氟乙醛

【0376】 根據用3-羥基丙酸乙酯代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用實施例2步驟I進行去保護來合成 (1.66 mg, 0.00275 mmol, 16%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 530.3 $[\text{M}+\text{Na}]$ 。

實施例62



5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)-2-羥基苯甲醛



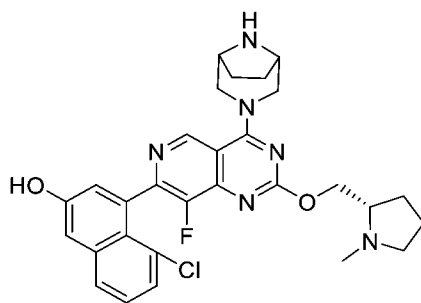
【0377】 步驟A. 5-(2-羥基乙基)-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲醛：在60℃下加熱2-羥基-5-(2-羥基乙基)苯甲醛（220 mg，1.32 mmol）、4-甲氧基苯甲基氯（248 mg，1.58 mmol）及碳酸鉀（366 mg，2.64 mmol）於DMF（1.86 ml）中之混合物2小時。將反應物冷卻至室溫且添加水。用乙酸乙酯萃取水性混合物兩次。合併之有機層用水洗滌兩次，經硫酸鎂脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱純化粗混合物，得到5-(2-羥基乙基)-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲醛。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃) δ 10.48 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J= 4.0 Hz), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.84-3.81 (m, 5H), 2.82 (t, 2H, J= 8.0 Hz)。

【0378】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(3-甲醯基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：在氮氣下，在室溫下，向經攪拌之(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-

8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.090 mmol)、5-(2-羥基乙基)-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲醛(189 mg, 0.66 mmol)及BINAP(11.2 mg, 0.018 mmol)於甲苯(0.45 ml)中之溶液中添加純淨的呈固體狀之 Cs_2CO_3 (88.1 mg, 0.27 mmol)。反應物用氬氣充氣5分鐘且接著添加乙酸鈮(II)(2.02 mg, 0.009 mmol)。在110°C下加熱反應物3小時。將反應物冷卻至室溫，添加水且用乙酸乙酯萃取水層2次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(24 g, 0至15%乙酸乙酯/DCM作為溶離劑)純化粗物質，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(3-甲醯基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 804.2 [M+H]。

【0379】 步驟C. 5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)-2-羥基苯甲醛：向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(3-甲醯基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(27 mg, 0.033 mmol)於DCM(0.75 ml)中之溶液中添加TFA(0.25 ml)且在室溫下攪拌反應物1小時。將反應溶液分配於飽和 NaHCO_3 與乙酸乙酯之間且分離各層。再用乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗物質，得到5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)-2-羥基苯甲醛(8.83 mg, 0.015 mmol, 45%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 584.2 [M+H]。

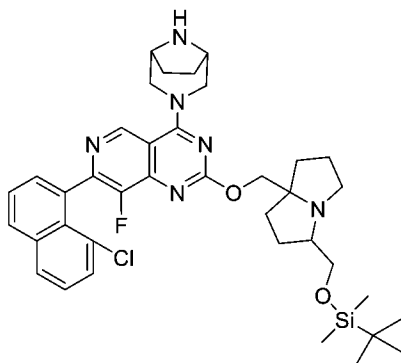
實施例63



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇

【0380】 在步驟F中用(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3 步驟A-G合成)代替(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例36 步驟A至G合成(6.08 mg, 0.00816 mmol, 7.2%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.3 [M+H]。

實施例64



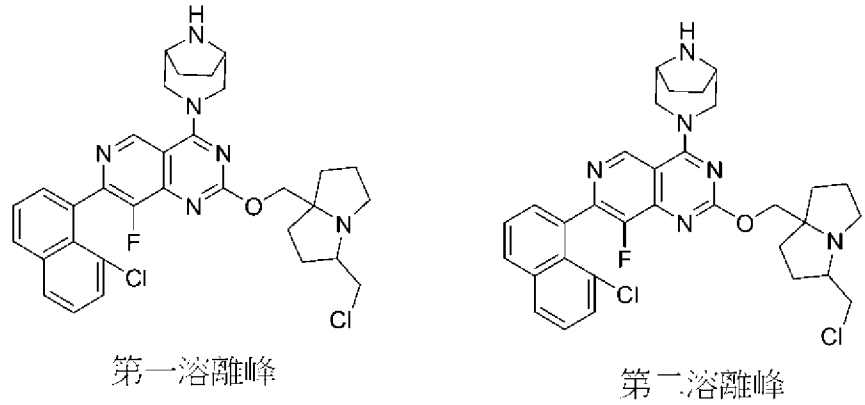
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-((3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0381】 根據使用(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯及(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇作為起始物質進行實施例2步驟H且根據實施例2第187頁，共 864 頁(發明說明書)

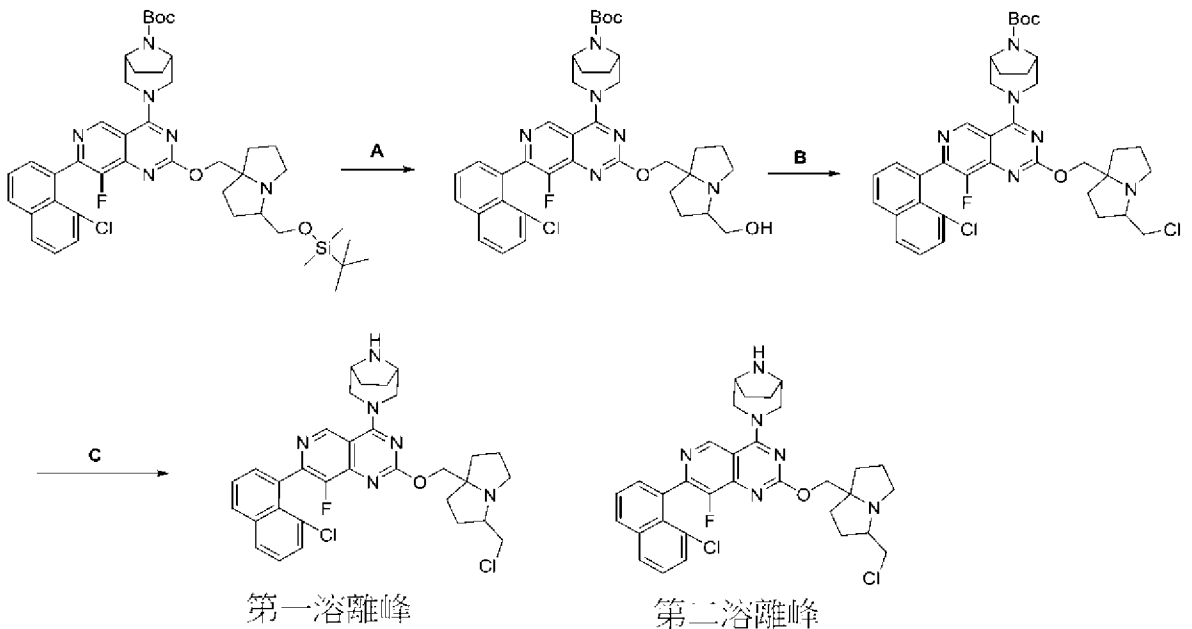
FCP-063857

例2步驟I之方法進行去保護來合成（5.72 mg，0.00614 mmol，21%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 703.3 [M+H]。

實施例65及66



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-((3-(氯甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶異構體1及4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-((3-(氯甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶異構體2



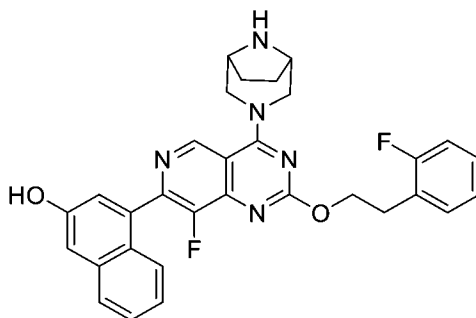
【0382】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(羥基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：向經攪拌之(1R,5S)-3-(2-((3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)

四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (90 mg, 0.11 mmol) 於四氫呋喃 (1.1 ml) 中之溶液中添加氟化四丁基銨 (123 μ L, 0.12 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。再添加氟化四丁基銨 (123 μ L, 0.12 mmol) 且在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮混合物且藉由矽膠管柱純化殘餘物，得到粗(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(羥基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 689.3 [M+H]。

【0383】 步驟B. (1R,5S)-3-(2-((3-(氯甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：使(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(羥基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (55 mg, 0.080 mmol) 及吡啶 (19 μ L, 0.24 mmol) 於二氯甲烷 (0.8 ml) 中之溶液冷卻至 0°C 且添加亞硫醯氯 (17 μ L, 0.239 mmol)。在 0°C 下攪拌反應物 30 分鐘且在室溫下攪拌一小時。再添加吡啶 (19 μ L, 0.24 mmol) 及亞硫醯氯 (17.4 μ L, 0.239 mmol) 且在室溫下攪拌反應物一小時。在真空中濃縮反應物且將該物質用於下一步驟中。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 707.3 [M+H]。

【0384】 步驟C：4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3R,7aS)-3-(氯甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶及4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((3S,7aS)-3-(氯甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶：根據實施例2步驟I合成，得到兩種異構產物 (9.45 mg, 0.0113 mmol)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 607.2 [M+H]。(3.57 mg, 0.00428 mmol)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 607.2 [M+H]。

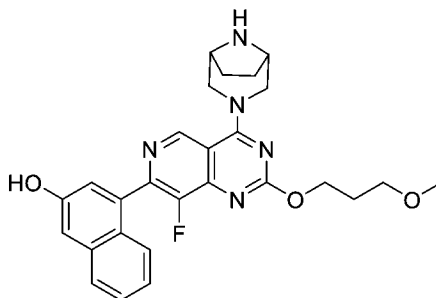
實施例67



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-氟苯乙氧基)吡啶并[4,3-d]
嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0385】 用2-氟苯乙基醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成 (67.5 mg, 0.125 mmol, 53%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 540.2 (M+H)。

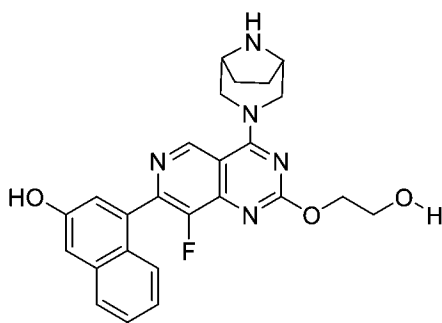
實施例68



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(3-甲氧基丙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0386】 用3-甲氧基丙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成 (86.5 mg, 0.177 mmol, 95%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 490.2 (M+H)。

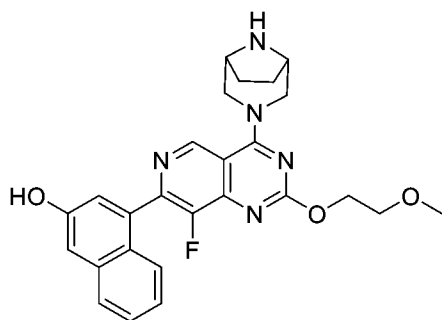
實施例69



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-羥基乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0387】 用乙二醇（40當量）代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成（86.0 mg，0.186 mmol，95%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 462.2 (M+H)。

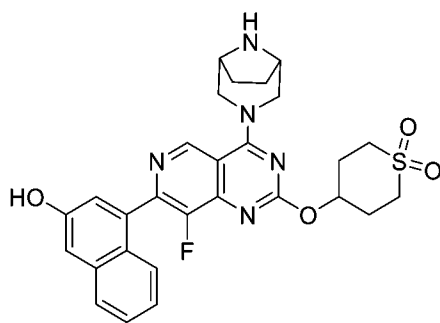
實施例70



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0388】 用2-甲氧基乙醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成（28.0 mg，0.0588 mmol，68%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 476.2 (M+H)。

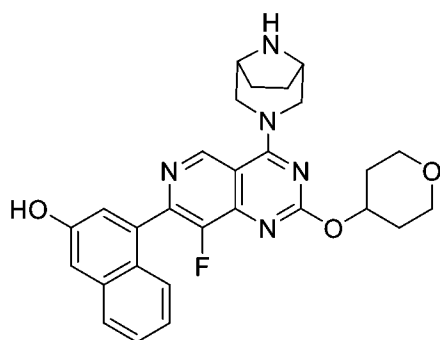
實施例71



1,1-二氧化4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)四氫-2H-噻哌喃

【0389】 用1,1-二側氧基-六氫-2H-噻哌喃-4-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成 (10.6 mg , 0.0192 mmol , 42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 550.2 (M+H)。

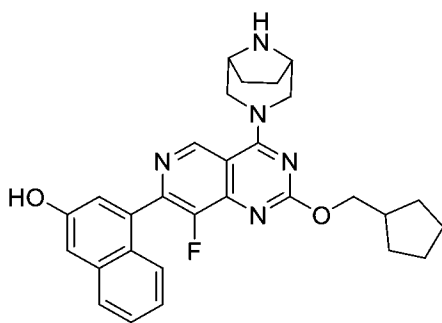
實施例72



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-2H-噻哌喃-4-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0390】 用四氫-2H-噻哌喃-4-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成(75.9 mg , 0.151 mmol , 91%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 502.3 (M+H)。

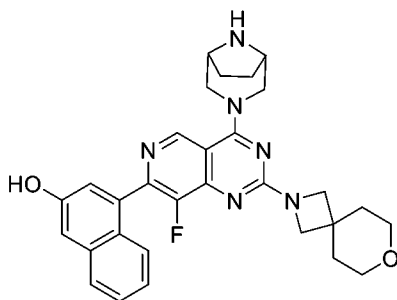
實施例73



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(環戊基甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0391】 用環戊烷甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成 (28.0 mg , 0.056 mmol , 26%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 500.3 (M+H)。

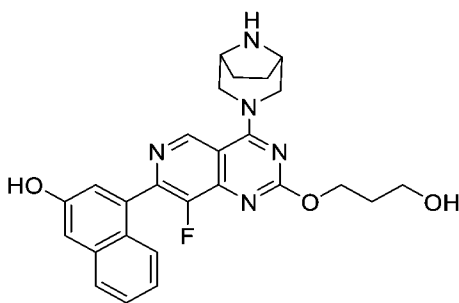
實施例74



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(7-氧-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0392】 用7-氧-2-氮雜螺[3.5]壬烷鹽酸鹽代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成 (94.1 mg , 0.179 mmol , 64%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 527.2 (M+H)。

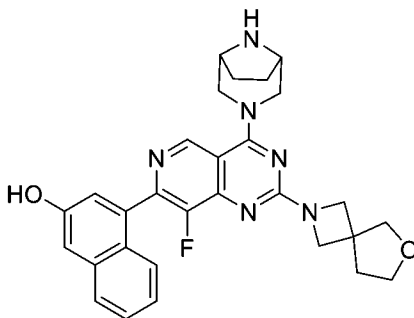
實施例75



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(3-羥基丙氧基)吡啶并[4,3-d]
嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0393】 用1,3-丙二醇(40當量)鹽酸鹽代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成(11.4 mg, 0.0239 mmol, 20%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 476.2 (M+H)。

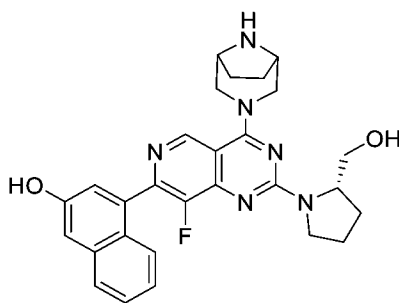
實施例76



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(6-氧-2-氮雜螺[3.4]辛-2-基)
吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0394】 用6-氧-2-氮雜螺[3.4]辛烷代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成(52.0 mg, 0.101 mmol, 79%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 513.3 (M+H)。

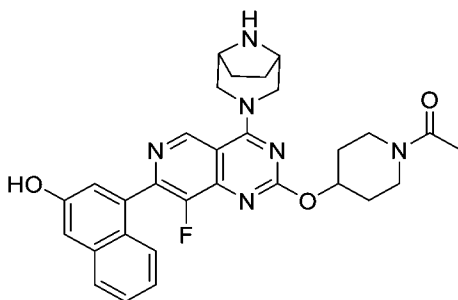
實施例77



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0395】 用(S)-吡咯啶-2-基甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成(50.0 mg , 0.100 mmol , 17%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 501.2 (M+H)。

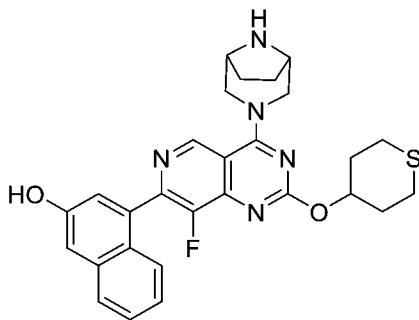
實施例78



1-(4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)吡啶-1-基)乙-1-酮

【0396】 用1-(4-羥基吡啶-1-基)乙-1-酮代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成(6.50 mg , 0.0120 mmol , 38%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 543.3 (M+H)。

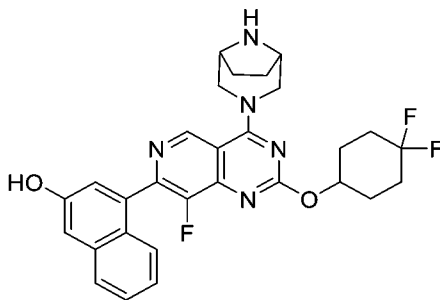
實施例79



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-2H-噻吡喃-4-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0397】 用四氫-2H-噻吡喃-4-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成（53.9 mg，0.104 mmol，82%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 518.2 (M+H)。

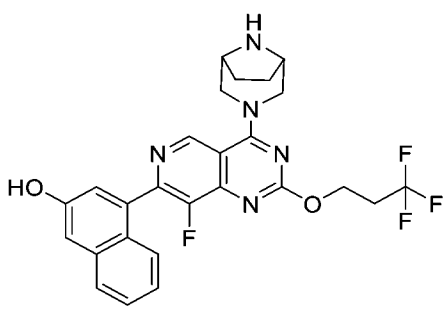
實施例80



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-((4,4-二氟環己基)氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0398】 用4,4-二氟環己醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成（14.3 mg，0.0268 mmol，24%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 536.2 (M+H)。

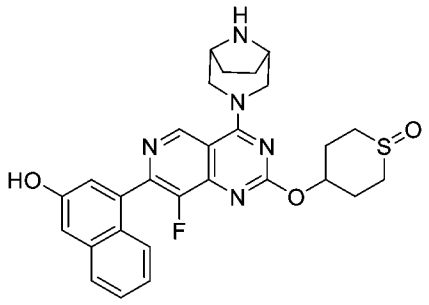
實施例81



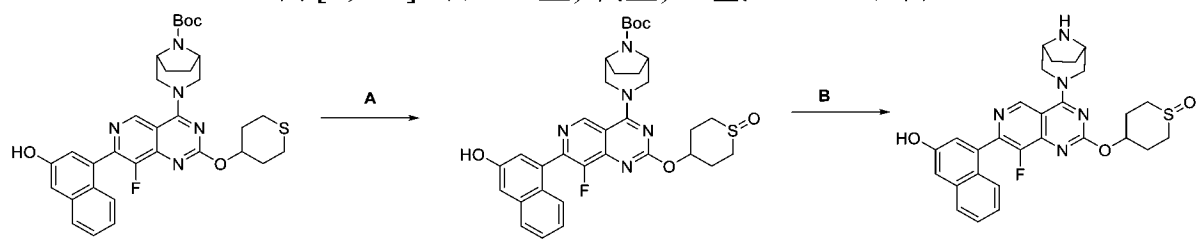
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0399】 用3,3,3-三氟丙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G-H且根據實施例2步驟I之方法進行去保護來類似地合成（77.2 mg，0.150 mmol，62%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 514.2 (M+H)。

實施例82



1-氧化4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)四氢-2H-噻吩

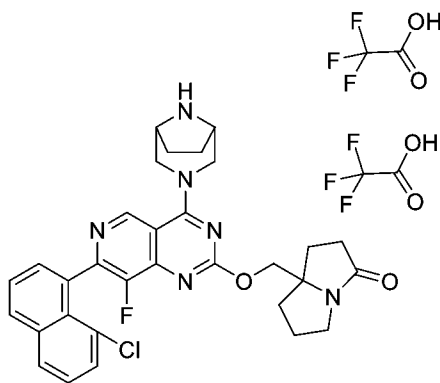


【0400】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((1-氧负离子基四氢-2H-噻吩-4-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-((四氢-2H-噻吩-4-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（93 mg，0.15

mmol) 於THF (3.0 ml) 中之溶液中添加3-氯過氧苯甲酸 (35 mg, 0.15 mmol) 且在室溫下攪拌反應物2小時。用水稀釋反應物且用乙酸乙酯萃取水層兩次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱純化粗產物，得到呈固體狀之(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((1-氧負離子基四氫-2H-噻吡喃-4-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 634.2 [M+H]。

【0401】 步驟B：1-氧化4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)四氫-2H-噻吡喃：根據實施例2步驟I之方法脫除(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((1-氧負離子基四氫-2H-噻吡喃-4-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之保護基 (37.9 mg, 0.0498 mmol, 85%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 534.1 (M+H)。

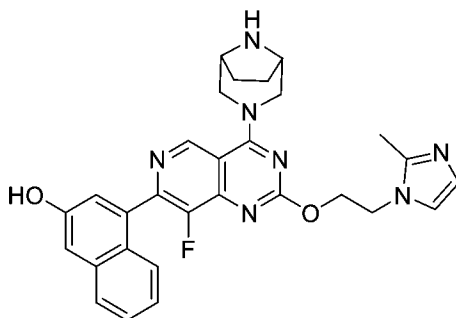
實施例83



7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【0402】 在步驟G中用7a-(羥基甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮代替(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29合成 (39.6 mg, 0.25 mmol, 68%)。製備呈三氟乙酸鹽形式之最終產物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.2 [M+H]。

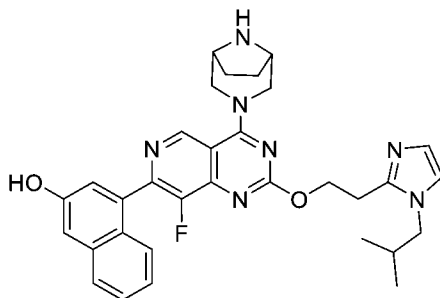
實施例84



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0403】 用2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (13.1 mg, 0.24 mmol, 40%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 526.2 (M+H)。

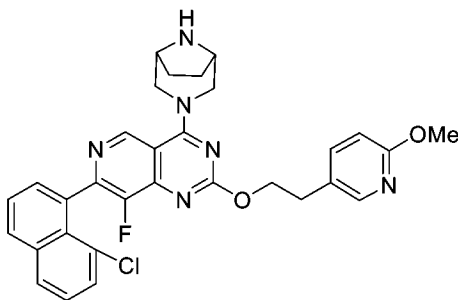
實施例85



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-異丁基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0404】 用2-(1-異丁基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-異丁基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (42.4 mg, 0.71 mmol, 55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 568.2 (M+H)。

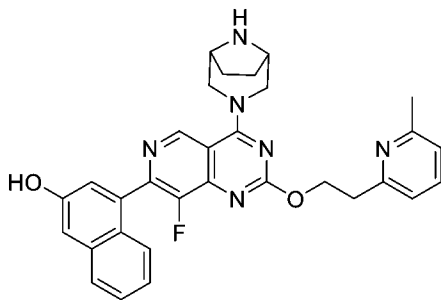
實施例86



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0405】 用2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (36.6 mg, 0.027 mmol, 42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571.2 (M+H)。

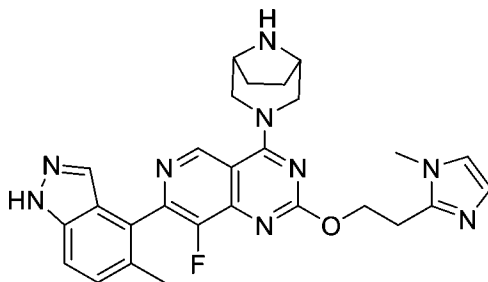
實施例87



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0406】 用2-(6-甲基吡啶-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (33.8 mg, 0.061 mmol, 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 537.2 (M+H)。

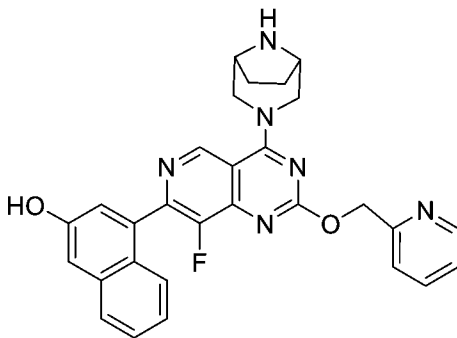
實施例88



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0407】 用(5-甲基-1H-吡唑-4-基)酮酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟H-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (7.1 mg, 0.013 mmol, 48%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 514.2 (M+H)。

實施例89

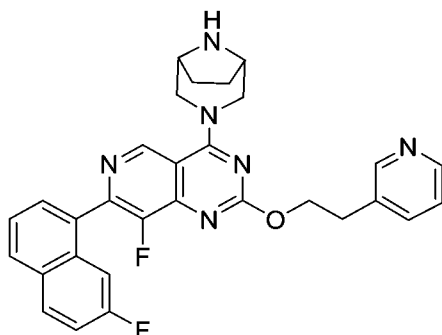


4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0408】 用吡啶-2-基甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(吡啶-2-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (2.8 mg, 0.053 mmol, 56%)。LCMS

(MM-ES+APCI, Pos): m/z 509.2 (M+H)。

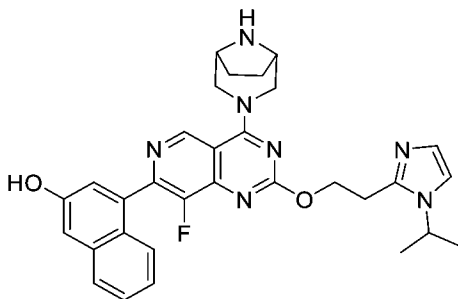
實施例90



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0409】 在步驟G中用2-(吡啶-3-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用2-(7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (16.9 mg, 0.032 mmol, 54%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 525.2 (M+H)。

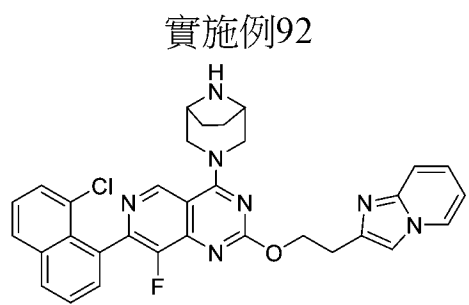
實施例91



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-異丙基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

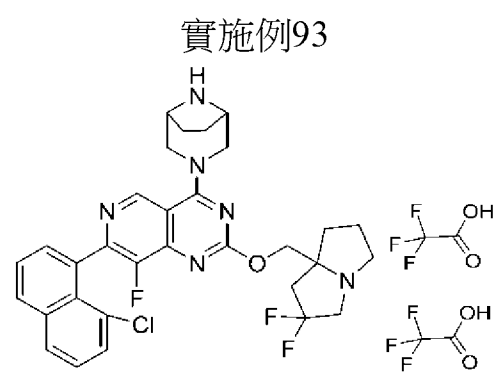
【0410】 用2-(1-異丙基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-

基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-異丙基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (30.9 mg ， 0.053 mmol ， 64%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 554.3 (M+H) 。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

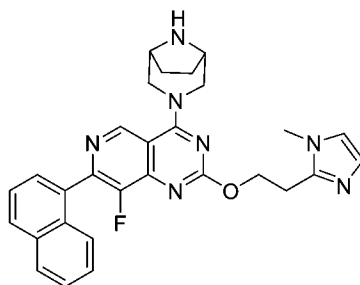
【0411】 在步驟A中用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷且在步驟F中用2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例30步驟A-F、H合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (5.2 mg ， 0.009 mmol ， 55%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 580.2 (M+H) 。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2,2-三氟乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【0412】 用(2,2-二氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇代替(*S*)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (9.4 mg, 0.011 mmol, 25%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595.2 (M+H)。

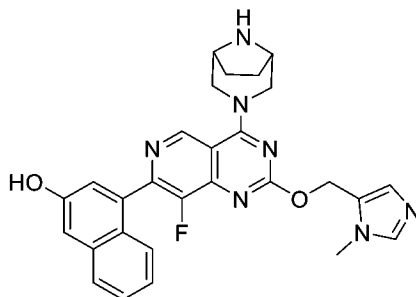
實施例94



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0413】 用4,4,5,5-四甲基-2-(萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟H-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (8.1 mg, 0.015 mmol, 49%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 510.2 (M+H)。

實施例95

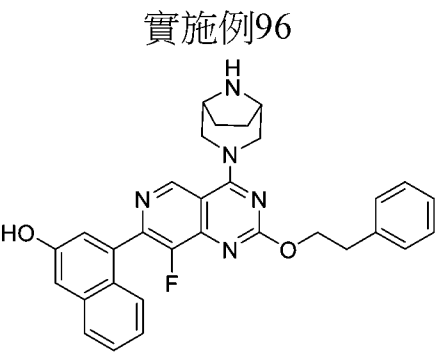


4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)-7-(4-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

第204頁，共 864 頁(發明說明書)

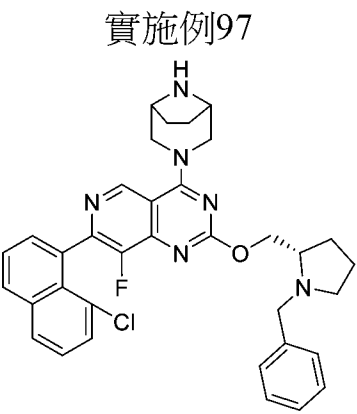
基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0414】 用(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (10.6 mg ， 0.019 mmol ， 45%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 512.3 (M+H) 。



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-苯乙氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

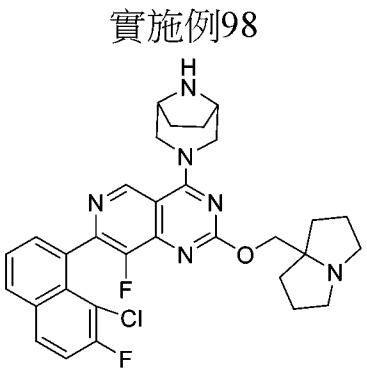
【0415】 用2-苯基乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-苯乙氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (29.8 mg ， 0.055 mmol ， 75%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 522.2 (M+H) 。



2-(((S)-1-苯甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-

7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

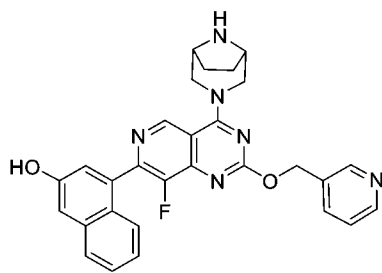
【0416】 在步驟A中用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷且在步驟F中用(S)-(1-苯甲基吡咯啶-2-基)甲醇代替二水合2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例30步驟A-F、H合成，得到2-(((S)-1-苯甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（1.4 mg，0.002 mmol，4%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 609.3 (M+H)。



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【0417】 在步驟C中用2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（根據實施例44步驟A-C合成）代替2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷且在步驟H中用(四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29步驟C-I合成，得到4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（10.4 mg，0.013 mmol，22%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 (M+H)。

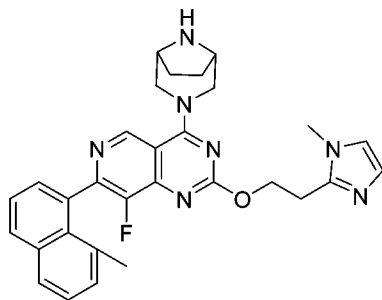
實施例99



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0418】 用吡啶-3-基甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (22.1 mg, 0.042 mmol, 47%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 509.2 (M+H)。

實施例100

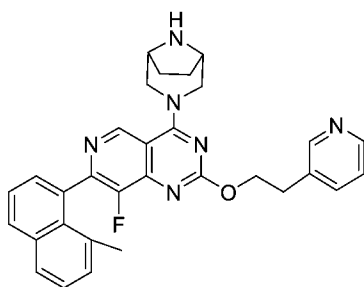


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-7-(8-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0419】 用4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟H-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-7-(8-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (4.1 mg, 0.007 mmol, 30%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.2 (M+H)。

實施例101

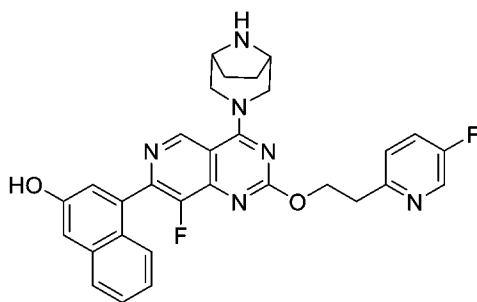
第207頁，共 864 頁(發明說明書)



(1S,4S)-5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙基)-2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0420】 在步驟G中用2-(吡啶-3-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲基萘-1-基)-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(13.0 mg, 0.024 mmol, 36%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 521.2 (M+H)。

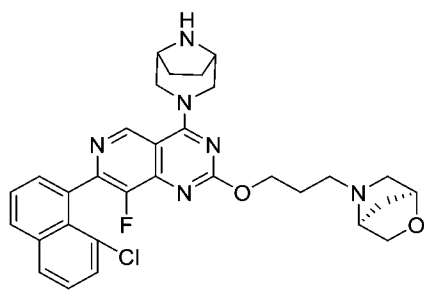
實施例102



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0421】 用2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇(79.2 mg, 0.145 mmol, 76%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 541.2 (M+H)。

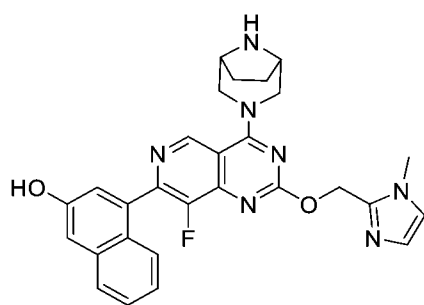
實施例103



(1S,4S)-5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙基)-2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷

【0422】 在步驟G中用3-((1S,4S)-2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)丙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到(1S,4S)-5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙基)-2-氧-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷（5.1 mg，0.009 mmol，29%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.2 (M+H)。

實施例104

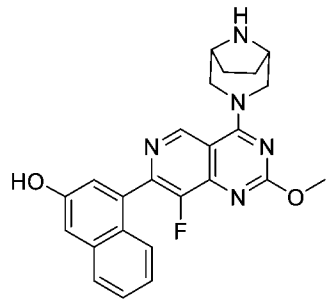


4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

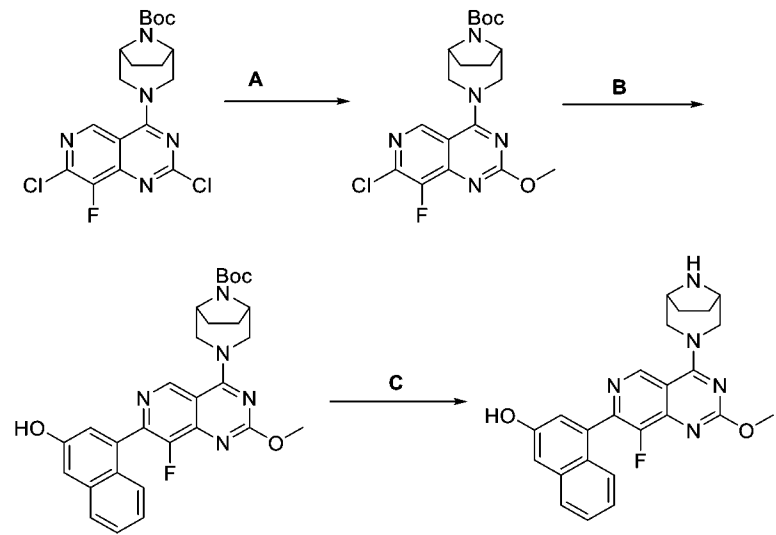
【0423】 用(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇（12.8 mg，

0.025 mmol，42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 512.2 (M+H)。

實施例105



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇



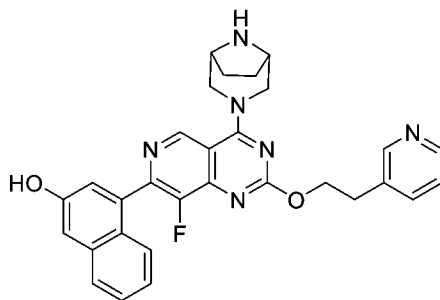
【0424】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：在室溫下，向(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（200 mg，0.467 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液中添加NaOMe（0.117 ml，0.514 mmol）。攪拌混合物16小時。將混合物分配於飽和NH₄Cl（75 mL）與EtOAc（30 mL）之間，且用EtOAc（2×30 mL）萃取水層。合併之有機相用鹽水（40 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用5-60% EtOAc/己烷溶離藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二

氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (97.2 mg, 0.229 mmol, 49%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 424.1 (M+H)。

【0425】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇 (93 mg, 0.344 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (97 mg, 0.229 mmol)、 K_2CO_3 (0.344 ml, 0.688 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (26.5 mg, 0.023 mmol) 於二噁烷 (2.3 ml, 0.229 mmol) 中之混合物用氬氣充氣且在85°C下加熱16小時。混合物用水 (60 mL) 稀釋且用EtOAc (3×30 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。用0-50% EtOAc/己烷溶離藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (106.4 mg, 0.200 mmol, 87%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 532.2 (M+H)。

【0426】 步驟C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇：在0°C下，向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (106 mg, 0.2002 mmol) 於 CH_2Cl_2 (4 ml, 0.2002 mmol) 中之溶液中添加TFA (0.308 ml, 4.003 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時。將溶液倒入飽和碳酸氫鹽 (20 mL) 與EtOAc (15 mL) 之混合物中。用EtOAc (2×15 mL) 洗滌水層。合併之有機層用飽和碳酸氫鹽 (15 mL)、鹽水 (15 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，且在真空中濃縮。用0-100% (20% MeOH/ CH_2Cl_2) / CH_2Cl_2 梯度溶離藉由急驟管柱層析純化殘餘物，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (71.9 mg, 0.167 mmol, 83%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 432.1 (M+H)。

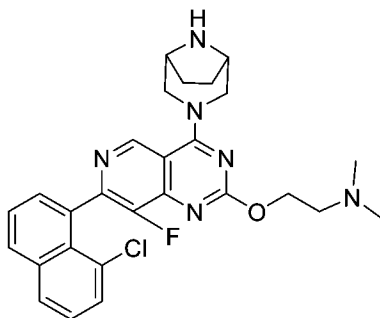
實施例106



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0427】 用2-(吡啶-3-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (16.5 mg, 0.031 mmol, 38%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 523.2 (M+H)。

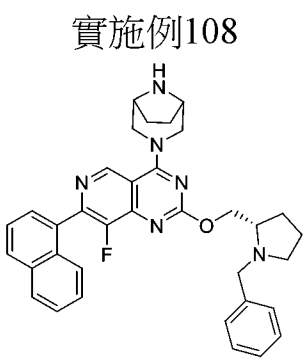
實施例107



2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺

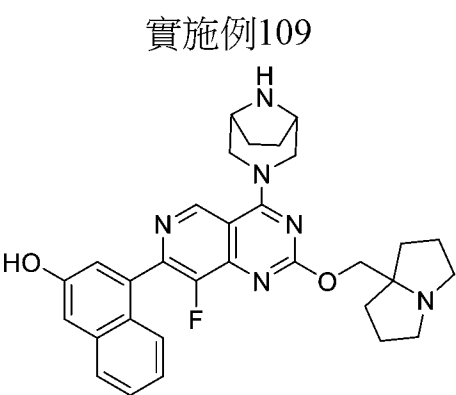
【0428】 在步驟G中用2-(二甲基胺基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-

d]嘧啶-2-基)氧基)-N,N-二甲基乙-1-胺 (5.1 mg , 0.010 mmol , 9%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 507.2 (M+H) 。

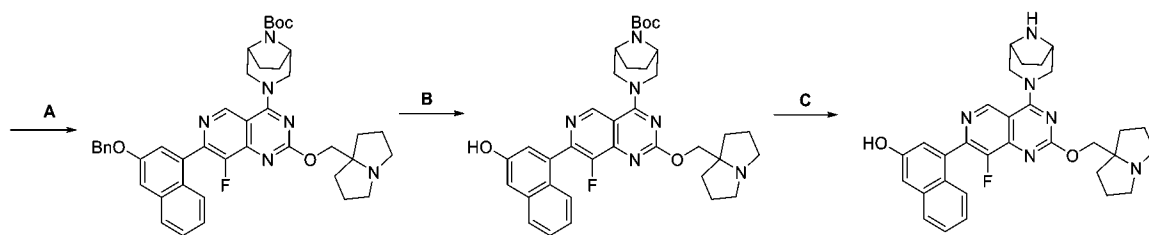


2-(((S)-1-苯甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0429】 在步驟G中用(S)-(1-苯甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用4,4,5,5-四甲基-2-(萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到2-(((S)-1-苯甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (23 mg , 0.039 mmol , 56%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.3 (M+H) 。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



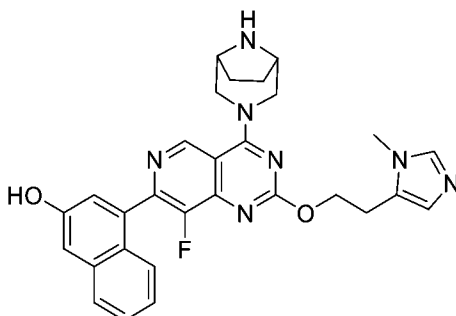
【0430】 步驟A：在步驟G中用(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-H合成，得到(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28.6 mg, 0.039 mmol, 42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 731.4 (M+H)。

【0431】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：將經攪拌之(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28.6 mg, 0.039 mmol) 及Pd/C (5% Degussa型, 15 mg, 0.141 mmol) 於MeOH (0.196 ml, 0.039 mmol) 中之混合物脫氣且在H₂氛圍下攪拌2小時。濾出Pd/C且用MeOH洗滌。在真空中濃縮濾液，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20.3 mg, 0.032 mmol, 81%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 641.3 (M+H)。

【0432】 步驟C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)：向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20.3 mg,

0.032 mmol) 於CH₂Cl₂ (0.634 ml, 0.032 mmol) 中之溶液中添加TFA (0.049 ml, 0.634 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。在真空中濃縮反應物。藉由Gilson 製備型HPLC (5-95% ACN/H₂O, 經20分鐘) 純化殘餘物, 且接著凍乾, 得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (7.5 mg, 0.010 mmol, 30%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 541.3 (M+H)。

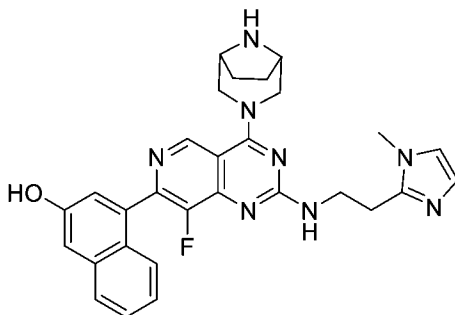
實施例110



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0433】 用2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇, 根據實施例3步驟G-I合成, 得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (14.6 mg, 0.027 mmol, 57%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 526.2 (M+H)。

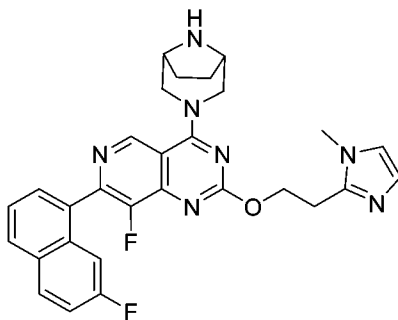
實施例111



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0434】 用2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-胺二鹽酸鹽代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)胺基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (16.9 mg, 0.032 mmol, 39%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 525.2 (M+H)。

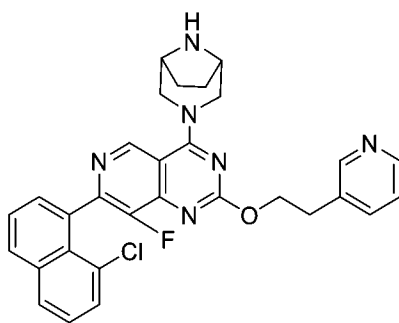
實施例112



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0435】 用2-(7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-氟萘-1-基)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (12.5 mg, 0.024 mmol, 65%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 528.2 (M+H)。

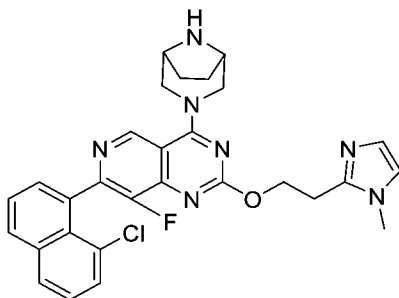
實施例113



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0436】 在步驟G中用2-(吡啶-3-基)乙-1-醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（9.0 mg，0.016 mmol，28%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 541.2 (M+H)。

實施例114

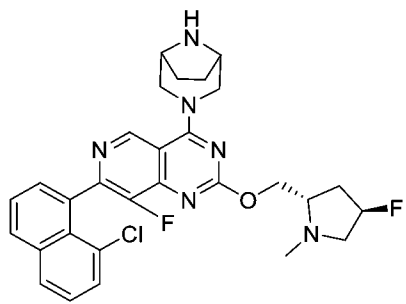


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0437】 用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（3.7 mg，0.007 mmol，20%）。LCMS (MM-

ES+APCI, Pos): m/z 544.2 (M+H) 。

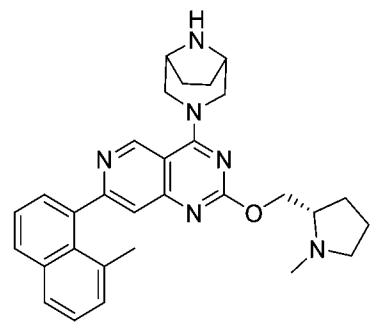
實施例115



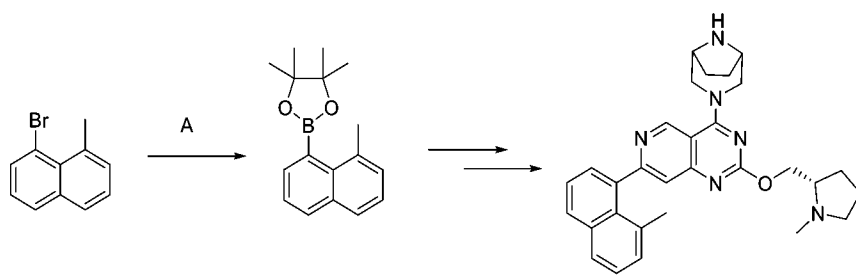
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0438】 在步驟G中用((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-氟-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（ 6.5 mg，0.012 mmol，19%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 551.2 (M+H) 。

實施例116



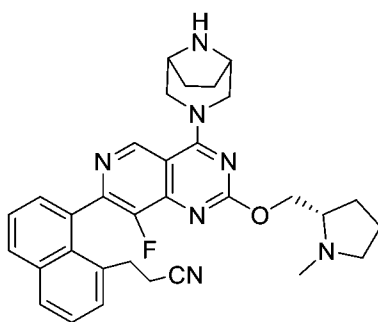
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0439】 步驟A. 4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。向1-溴-8-甲基萘（1 g，4.5 mmol）隅二噁烷（23 mL）中之溶液中添加乙酸鉀（1.3 g，14 mmol）及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（3.4 g，14 mmol）且反應物用N₂充氣15分鐘，接著添加PdCl₂(dppf)（330 mg，0.45 mmol）。將反應物加熱至95℃保持18小時。在真空中濃縮反應物且溶解於DCM中。漿料經GF/F紙過濾且在真空中濃縮有機物。使用0-->30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對粗物質進行層析，得到4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.5 g，4.5 mmol，99%產率）。HPLC (5-95% ACN/H₂O+0.1%TFA) 4.67 min。

【0440】 步驟B：4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成（8.0 mg，0.015 mmol，25%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 495.2 (M+H)。

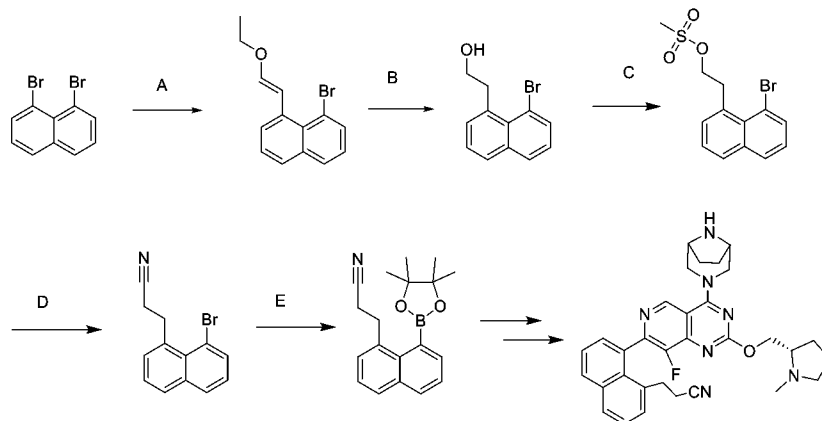
實施例117



3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)

第219頁，共 864 頁(發明說明書)

甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙腈雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0441】 步驟A. (E)-1-溴-8-(2-乙氧基乙烯基)萘。將1,8-二溴萘 (1.00 g, 3.50 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.404 g, 0.350 mmol)、2 M Na₂CO₃ (5.25 ml, 10.5 mmol) 及1,4-二噁烷 (20 ml) 之混合物脫氣且經由注射器添加純淨的(E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (0.83 g, 4.2 mmol)。在95℃下攪拌反應混合物兩天半。將混合物冷卻且分配於EtOAc (30 mL) 與水 (100 mL) 之間。分離各層。有機層用鹽水洗滌，傾析，經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮，且用2% EtOAc/己烷溶離在矽膠上對殘餘物進行層析，得到呈黃色油狀之(E)-1-溴-8-(2-乙氧基乙烯基)萘，在-20℃下結晶。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0442】 步驟B. 2-(8-溴萘-1-基)乙-1-醇。向經攪拌之(E)-1-溴-8-(2-乙氧基乙烯基)萘 (200 mg, 0.72 mmol) 於四氫呋喃 (2.5 ml) 中之溶液中一次性添加濃鹽酸水溶液 (0.5 ml, 3.00 mmol) 且攪拌反應混合物1小時。將混合物分配於EtOAc (20 mL) 與水 (10 mL) 之間且分離各層。有機層用0.5 M NaHCO₃洗滌且倒入燒瓶中。在劇烈攪拌下添加脲氫化鈉 (273 mg, 7.2 mmol)。在1小時之後，傾析有機層，用飽和NaHCO₃及鹽水 (各5 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發，得到呈淡黃色結晶固體狀之2-(8-溴萘-1-基)乙-1-醇，產率為幾乎定量

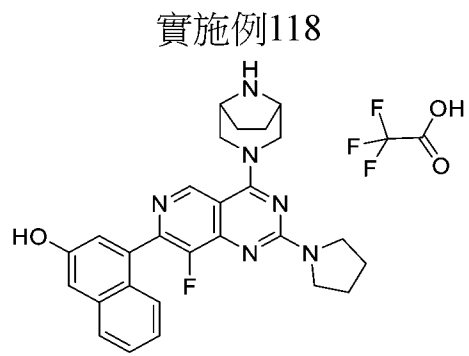
的。

【0443】 步驟C. 甲烷磺酸2-(8-溴萘-1-基)乙酯。在冰-鹽浴中冷卻經攪拌之粗2-(8-溴萘-1-基)乙-1-醇 (181 mg, 0.721 mmol) 及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.19 ml, 1.1 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液且逐滴添加甲磺醯氯 (67 μ L, 0.87 mmol)。在2小時期間使反應混合物升溫至室溫且接著分配於己烷-EtOAc (1:1, 15 mL) 與0.5 M NaHCO₃ (5 mL) 之間。分離各層。有機相用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發。將殘餘物溶解於MTBE (2 mL) 中過濾且在N₂下蒸發, 得到呈無色油狀之甲烷磺酸2-(8-溴萘-1-基)乙酯。

【0444】 步驟D. 3-(8-溴萘-1-基)丙腈。在室溫下攪拌粗甲烷磺酸2-(8-溴萘-1-基)乙酯 (393 mg, 1.19 mmol)、氰化鈉 (88 mg, 1.8 mmol) 及N,N-二甲基乙醯胺 (2.4 mL) 之混合物3天, 接著加熱至50°C 保持4小時。將混合物冷卻且分配於EtOAc (15 mL) 與水 (10 mL) 之間。分離各層。有機相用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發。用10% EtOAc/己烷溶離在矽膠上對殘餘物進行層析, 得到呈無色重油狀之3-(8-溴萘-1-基)丙腈 (290 mg, 93%)。

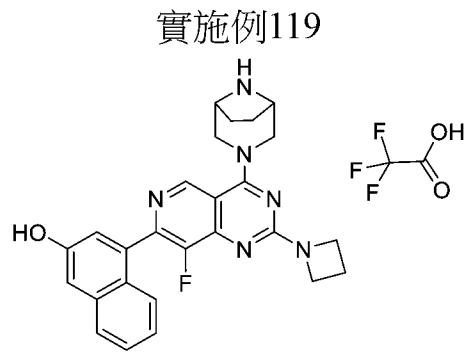
【0445】 步驟E. 3-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)丙腈。向3-(8-溴萘-1-基)丙腈 (74 mg, 0.28 mmol) 於二噁烷 (1.42 mL) 中之溶液中添加乙酸鉀 (1.3 g, 0.85 mmol) 及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (217 mg, 0.85 mmol) 且反應物用N₂充氣15分鐘, 接著添加PdCl₂(dppf) (21 mg, 0.028 mmol)。將反應物加熱至95°C 保持18小時。在真空中濃縮反應物且溶解於DCM中。漿料經GF/F紙過濾且在真空中濃縮有機物。使用0-->30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對該物質進行層析, 得到3-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)丙腈 (48 mg, 0.08 mmol, 27%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.93 (m, 2H), 7.72-7.8 (m, 2H), 7.38-7.55 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 1.26 (s, 12H)。

【0446】 步驟F：3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙腈雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用3-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)丙腈（32.5 mg，0.074 mmol）代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇（5.0 mg，0.006 mmol，60%），根據實施例3步驟G-I合成。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 552.3 (M+H)。



2,2,2-三氟乙酸4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(吡咯啉-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇酯

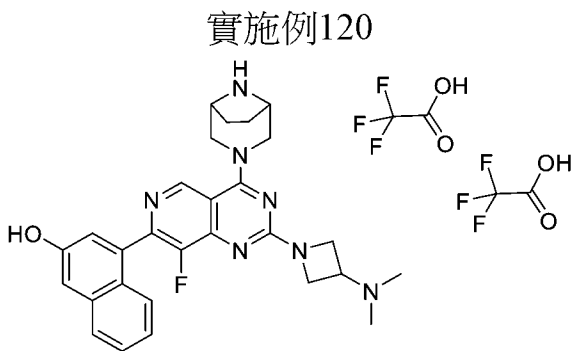
【0447】 用吡咯啉代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（49 mg，0.084 mmol，68%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 471.2 (M+H)。



2,2,2-三氟乙酸4-(2-(氮雜環丁烷-1-基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-

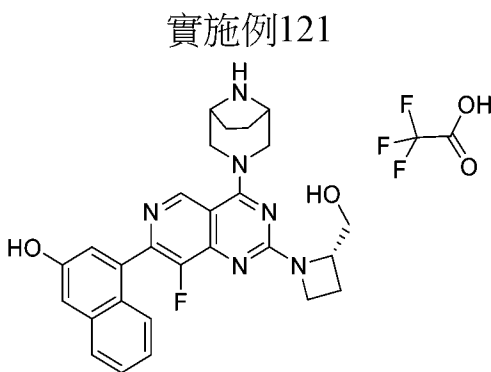
8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇酯

【0448】 用氮雜環丁烷代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（34 mg，0.06 mmol，88%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 457.2 (M+H)。



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-(二甲基胺基)氮雜環丁烷-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【0449】 用N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺鹽酸鹽代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（30 mg，0.041 mmol，88%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 500.3 (M+H)。

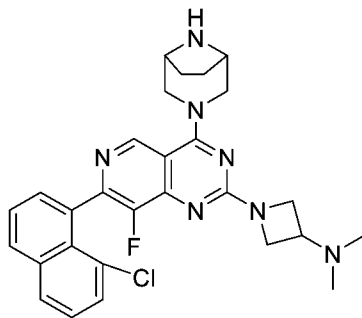


2,2,2-三氟乙酸4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((S)-2-(羟基甲基)氮雜環丁烷-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇酯

【0450】 用(S)-2-氮雜環丁烷甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根

據實施例3步驟G-I合成 (20.9 mg, 0.035 mmol, 100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 487.2 (M+H)。

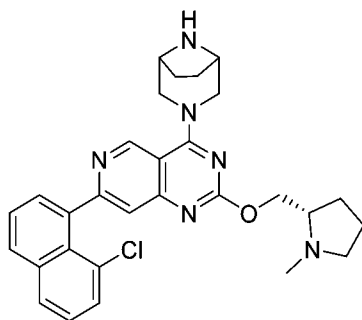
實施例122



1-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺

【0451】 用N,N-二甲基氮雜環丁烷-3-胺鹽酸鹽代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成 (5 mg, 0.01 mmol, 37%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 518.2 (M+H)。

實施例123

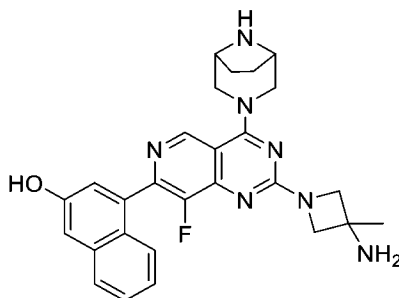


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0452】 在步驟D中用4-胺基-6-氯菸鹼酸乙酯代替4-胺基-6-氯-5-氟菸鹼酸乙酯而在步驟G中用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)

乙-1-醇且在步驟H中用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟D-I合成(6 mg, 0.012 mmol, 21%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 515.2 (M+H)。

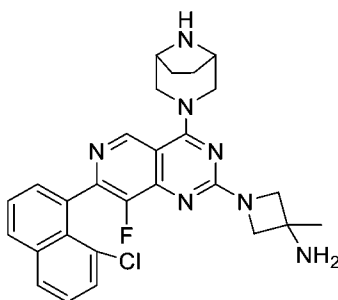
實施例124



4-(2-(3-胺基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0453】 用3-(Boc-胺基)-3-甲基氮雜環丁烷鹽酸鹽代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成(24 mg, 0.05 mmol, 42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 486.2 (M+H)。

實施例125

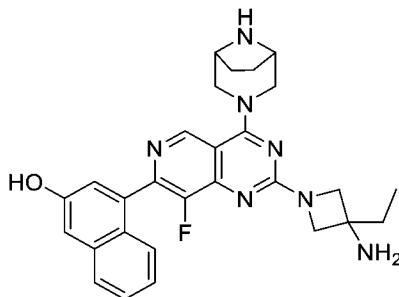


1-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-3-胺

【0454】 用3-(Boc-胺基)-3-甲基氮雜環丁烷鹽酸鹽代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成（54 mg，0.11 mmol，51%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 504.2 (M+H)。

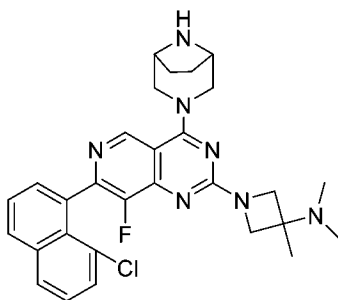
實施例126



4-(2-(3-胺基-3-乙基氮雜環丁烷-1-基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0455】 用3-(Boc-胺基)-3-乙基氮雜環丁烷鹽酸鹽代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成（34 mg，0.068 mmol，41%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 500.2 (M+H)。

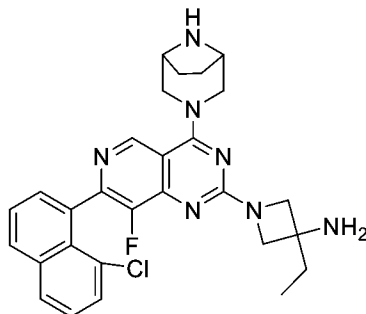
實施例127



1-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)-N,N,3-三甲基氮雜環丁烷-3-胺

【0456】 用N,N,3-三甲基氮雜環丁烷-3-胺鹽酸鹽代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成（21 mg，0.039 mmol，100%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 532.2 (M+H)。

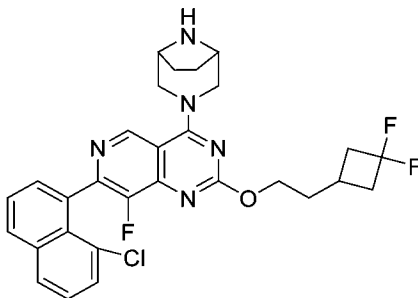
實施例128



1-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)-3-乙基氮雜環丁烷-3-胺

【0457】 用3-(Boc-胺基)-3-乙基氮雜環丁烷鹽酸鹽代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成(7 mg , 0.013 mmol , 88%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 518.2 (M+H)。

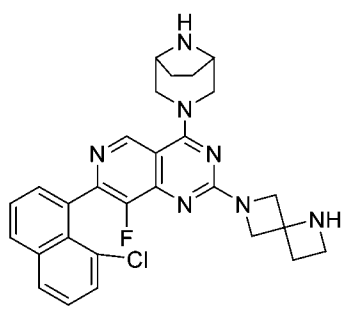
實施例129



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(2-(3,3-二氟環丁基)乙氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0458】 用(3,3-二氟環丁基)乙醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成(15 mg , 0.027 mmol , 59%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 554.2 (M+H)。

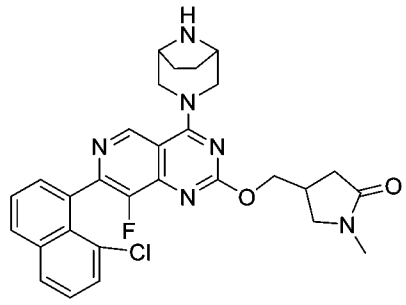
實施例130



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0459】 用3,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-3-甲酸第三丁酯代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成(7 mg , 0.014 mmol , 18%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 516.2 (M+H) 。

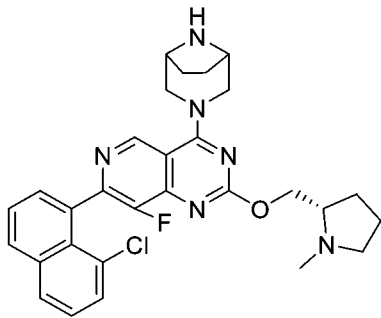
實施例131



4-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-2-酮

【0460】 用4-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啉-2-酮代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成 (25 mg , 0.046 mmol , 67%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 547.2 (M+H) 。

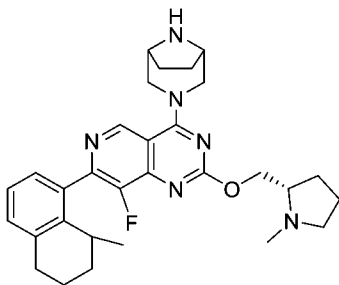
實施例132



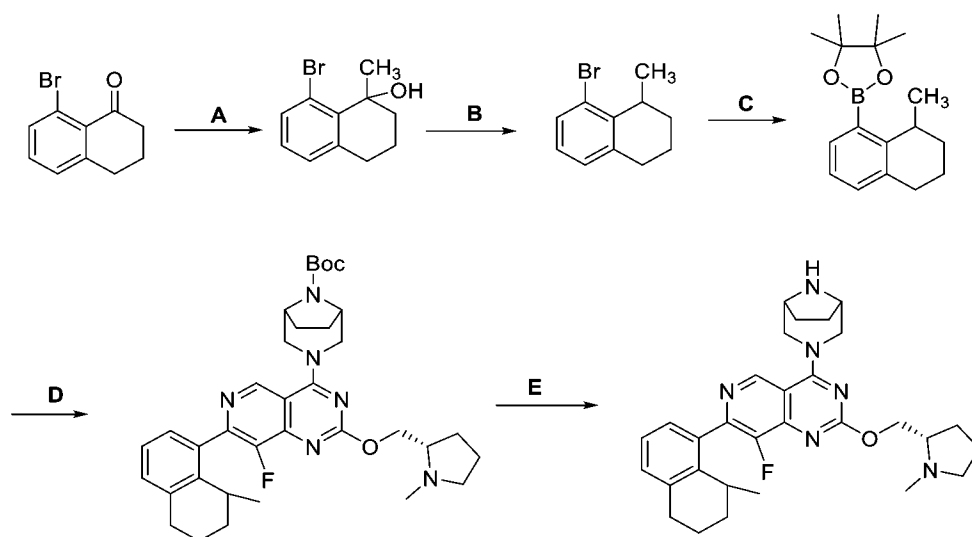
4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0461】 用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成（7 mg，0.013 mmol，72%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.2 (M+H)。

實施例133



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0462】 步驟A. 8-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-醇。在冰-丙酮浴上冷卻經攪拌之8-溴-3,4-二氫-2H-萘-1-酮（1500 mg，6.66 mmol）於四氫呋喃（22 mL）中之溶液且逐滴添加含溴化甲基鎂（2.67 mL，8.00 mmol）之乙醚。在-30℃下攪拌反應混合物1小時且升溫至室溫。混合物在冰浴中冷卻且逐滴添加至經攪拌之冰（50 g）與乙酸（10 mL）之混合物中。用MTBE（100 mL）萃取懸浮液。分離有機層且用水、2 M Na₂CO₃及鹽水（各20 mL）洗滌，且用MTBE再萃取合併之水相。合併之有機萃取物在真空中蒸發，再溶解於甲醇（10 mL）中且添加35% 肼（2 mL）。將反應混合物加熱至回流保持1小時。將反應物冷卻、分配於己烷與水（各50 mL）之間且分離各層。有機相用水及鹽水（各20 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。合併之水相用己烷（30 mL）再萃取，在真空中濃縮且與先前萃取物合併。使用10% EtOAc/己烷作為溶離劑在矽膠上對該物質進行層析，得到呈無色有臭味的固體狀之8-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-醇（937 mg，58%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 223.1 (M-OH)。

【0463】 步驟B. 8-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫萘。在乾冰-丙酮浴中冷卻經攪拌之8-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-醇（500 mg，2.07 mmol）於二氯甲烷（10 mL）中之溶液且添加三乙基矽烷（1.66 mL，10.4 mmol），接著添加2,2,2-三氟乙酸（0.48 mL，6.2 mmol）。使反應混合物經20分鐘升溫至-30℃，接著經1小時升溫至-20℃

且升溫至室溫隔夜。將混合物分配於水（10 mL）與己烷（30 mL）之間且分離有機層。有機相用飽和 NaHCO_3 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，在減壓下小心地蒸發且用戊烷作為溶離劑在矽膠上層析，得到呈無色油狀之8-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫萘（310 mg，66%）。

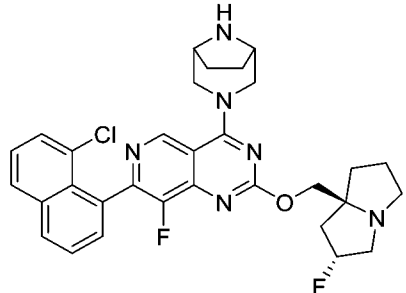
【0464】 步驟C. 4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷在 N_2 下，在 CO_2 -丙酮浴中冷卻經攪拌之8-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氫萘（300 mg，1.33 mmol）於四氫呋喃（7 mL）中之溶液且經5分鐘逐滴添加丁基鋰（0.59 ml，1.47 mmol）。在 -78°C 下攪拌溶液5分鐘且逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（0.33 ml，1.60 mmol）。使反應混合物經2小時升溫至室溫且分配於己烷（30 mL）與飽和 NH_4Cl （10 mL）之間。分離有機層。有機層用水及鹽水（各10 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮。使用2至10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑在矽膠上對殘餘物進行層析，得到呈無色黏稠油狀之4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（289 mg，80%）。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.58 (dm, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.11 (dm, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0465】 步驟D. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在步驟G中用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且用4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-H合成，得到呈無色油狀之標題化合物（26%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 617.3 (M+H)。

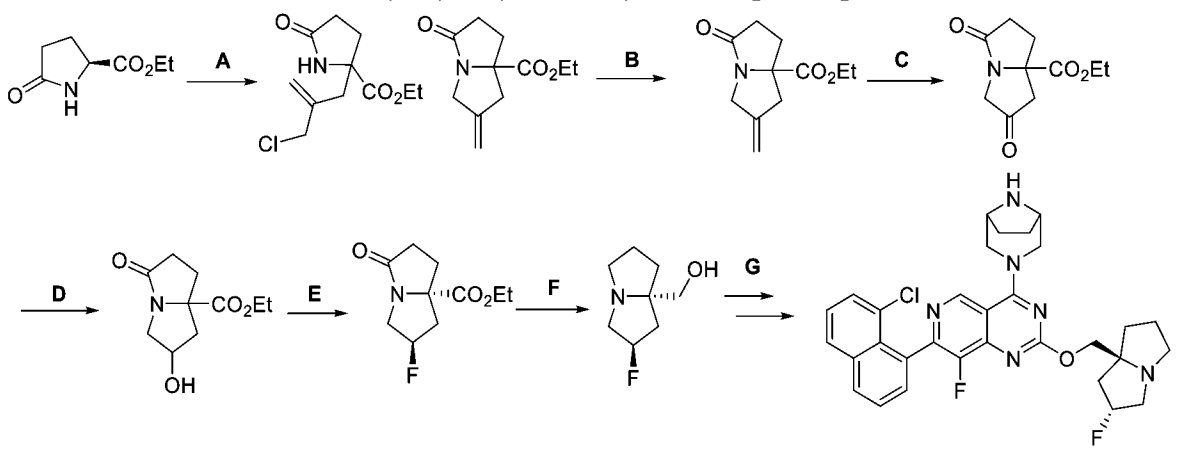
【0466】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲基-

5,6,7,8-四氫萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶. 使用 (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替 (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，與實施例3步驟I類似地合成。以游離鹼形式呈遞，LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 517.3 (M+H)。

實施例134



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0467】 步驟A. 2-(2-(氯甲基)烯丙基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸乙酯。在-40℃下，在氮氣下，藉由緩慢套管插入法向經攪拌之(S)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸乙酯（5.7 g，36.3 mmol）及3-氯-2-(氯甲基)丙-1-烯（16.8 ml，145 mmol）於36 mL THF中之溶液中添加LiHMDS（76.2 ml，76.2 mmol）（1 M於THF中）。在15分鐘之後，移除冷卻浴。將反應物升溫至室溫且攪拌2小時。反應物用飽和氯化銨溶

液 (20 mL) 淬滅且接著部分濃縮至約60 mL。將殘餘物質分配於乙酸乙酯 (100 mL) 與水 (100 mL) 之間且分離各層。有機物用1×100 mL鹽水洗滌，經MgSO₄脫水，過濾且濃縮。用乙酸乙酯/己烷梯度 (20%至80%乙酸乙酯) 溶離，藉由急驟層析純化粗產物。粗產物 (總共5.55 g) 含有2-(2-(氯甲基)烯丙基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸乙酯與2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (步驟B之產物) 之混合物 (約2.7:1) 且以粗物質形式未經進一步純化即使用。

【0468】 步驟B. 2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯。在0℃下，在氮氣下，藉由注射器以於20 mL THF中之溶液形式向經攪拌之NaH (139 mg, 3.47 mmol) 於40 mL THF中之懸浮液中添加2-(2-(氯甲基)烯丙基)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸乙酯與2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯之2.7:1混合物 (710 mg, 2.89 mmol)。在添加完成之後，將混合物加熱至回流隔夜。將反應物冷卻至室溫且用水 (20 mL) 淬滅。藉由旋轉蒸發移除大部分THF且將殘餘溶液分配於乙酸乙酯 (50 mL) 與水 (50 mL) 之間。有機物經MgSO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈橙色油狀之2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯，其以粗物質形式未經進一步純化即使用。

【0469】 步驟C. 2,5-二側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯。在-78℃下，經由插入至溶液中之吸管向經攪拌之粗2-亞甲基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (1.1 g, 5.26 mmol) 於14 mL二氯甲烷中之溶液中添加臭氧氣體。臭氧持續通過溶液直至呈現淺藍色 (約15分鐘)。關閉臭氧發生器且接著使氧氣通過反應物保持約5分鐘。斷開臭氧發生器且再使氮氣通過溶液保持5分鐘。在-78℃下，添加純淨的呈固體狀之聚合物結合之三苯基膦 (3.50 g, 10.5 mmol)。將反應物升溫至室溫且緩慢攪拌隔夜。過濾反應混合物且濃縮，得到1 g淺黃色油，其以粗物質形式未經進一步純化即使用。

【0470】 步驟D. 2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯。將2,5-

二側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (1.08 g, 5.113 mmol) 與甲醇 (17 ml, 5.1 mmol) 一起裝入配備有攪拌棒及氮氣入口之50 mL圓底燒瓶中。向攪拌溶液中添加純淨的脲氫化鈉 (0.14 g, 3.8 mmol)。在5分鐘之後，用10%K₂CO₃水溶液緩慢地淬滅混合物且用5份25% IPA/DCM萃取水層。合併之有機物經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮，得到969 mg白色固體，其以粗物質形式未經進一步純化即使用。

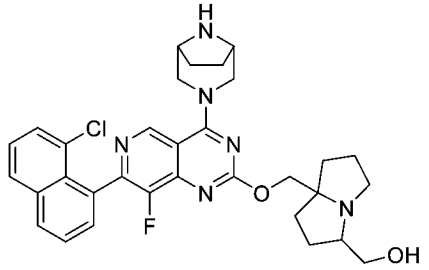
【0471】 步驟E. 2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯。在-78°C下，藉由注射器向經攪拌之粗2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (4.8:1的順式:反式異構體) (1 g, 4.69 mmol) 於二氯甲烷 (14.2 ml, 4.69 mmol) 中之溶液中添加純淨的脫氧加氟物 (Deoxo-Fluor) (0.86 ml, 4.7 mmol)。攪拌反應物隔夜且升溫至室溫。接著，將混合物分配於25% IPA/DCM與水之間且分離各層。水層用25% IPA/DCM洗滌3次且合併之有機相經Na₂SO₄脫水。用乙酸乙酯/己烷梯度 (0%至60%乙酸乙酯) 溶離，藉由急驟層析濃縮純化粗產物，得到呈透明油狀之含有單一外消旋反式非對映異構體之2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (210 mg, 0.98 mmol, 21%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30, (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.73 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.28 (m, 3H)。

【0472】 步驟F. (2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇。將2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (0.21 g, 0.990 mmol) 及無水THF (2 mL) 裝入配備有攪拌棒之25 mL梨形燒瓶中。將混合物冷卻至0°C且逐滴添加LAH (1 M於THF中) (2.97 ml, 2.97 mmol)。容器配備有冷水冷凝器且加熱至70°C保持4小時。混合物用乙醚稀釋，冷卻至0°C且用110 μL去離子水淬滅。向混合物中添加110 μL 15% NaOH水溶液，接著添加330 μL去離子水。將容器升溫至室溫且攪拌15分鐘。向混合物中添加無水硫酸鎂。攪拌混合物15分鐘，接著過濾且在真空中濃縮。

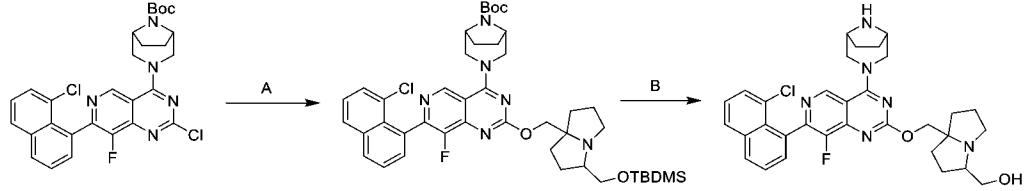
LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 160.2 (M+H) 。

【0473】 步驟G. 用((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (34 mg ， 0.058 mmol ， 62%)。以三氟乙酸鹽形式呈遞。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 (M+H) 。

實施例135



(7a-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲醇

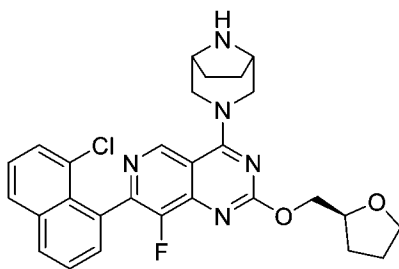


【0474】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-((3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：在配備有攪拌棒之10 mL玻璃壓力容器中，向(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇 (0.046 g ， 0.16 mmol)、(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.03 g ， 0.054 mmol)、碳酸鉀 (0.022 g ， 0.16 mmol) 及BINAP (0.0067 g ， 0.011 mmol) 於0.27 mL甲苯中之混合物中添加乙酸鈣 (II) (0.0012 g ， 0.0054 mmol)。混合物用氬氣充氣5分鐘，接著密封且加

熱至110°C保持8小時。將容器冷卻至室溫且過濾混合物，在真空中濃縮且藉由管柱層析（Redisep 4g，0至20% MeOH/DCM（具有1% NH₄OH））純化（15 mg，0.019 mmol，35%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 803.3 (M+H)。

【0475】 步驟B. (7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲醇：在二氯甲烷（0.5 ml，0.0187 mmol）中產生(1R,5S)-3-(2-((3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.015 g，0.0187 mmol）且在室溫下攪拌。向容器中逐滴添加2,2,2-三氟乙酸（0.5 ml，0.0187 mmol）且在室溫下攪拌混合物2.25小時。在真空中濃縮混合物且藉由逆相製備型HPLC（5-95% ACN/水/0.1% TFA，經20分鐘）純化。將含有產物之溶離份冷凍且凍乾隔夜，得到呈白色固體狀之所需產物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 589.3 (M+H)。

實施例136

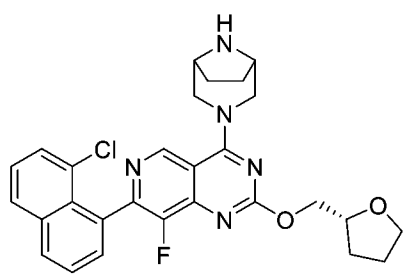


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-四氫呋喃-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0476】 用(S)-(四氫呋喃-2-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成（21 mg，0.033 mmol，49%）。以三氟乙酸鹽形式呈遞。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 520.2 (M+H)。

實施例137

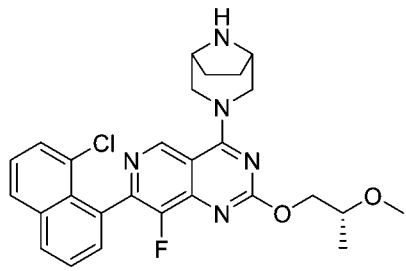
第236頁，共 864 頁(發明說明書)



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-四氫呋喃-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0477】 用(R)-(四氫呋喃-2-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成（21 mg，0.033 mmol，49%）。以三氟乙酸鹽形式呈遞。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 520.2 (M+H)。

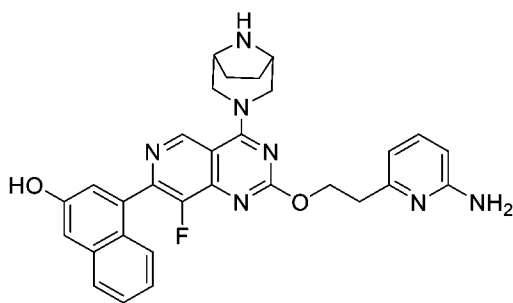
實施例138



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((R)-2-甲氧基丙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0478】 用(R)-2-甲氧基丙-1-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H-I合成（1 mg，0.0014 mmol，4%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 508.2 (M+H)。

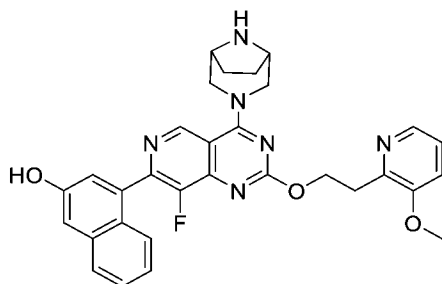
實施例139



4-(2-(2-(6-氨基吡啶-2-基)乙氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0479】 在步驟F中用2-(6-氨基吡啶-2-基)乙-1-醇代替二水合2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例30合成（9.7 mg，0.018 mmol，46%）。
LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 538.2 (M+H)。

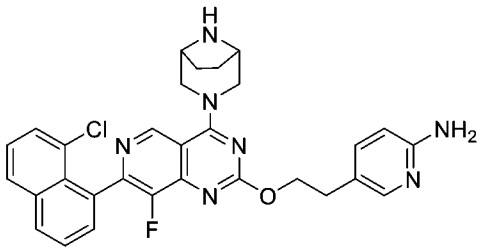
實施例140



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【0480】 在步驟F中用2-(3-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-醇代替二水合2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例30合成（12.7 mg，0.023 mmol，68%）。
LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 553.2 (M+H)。

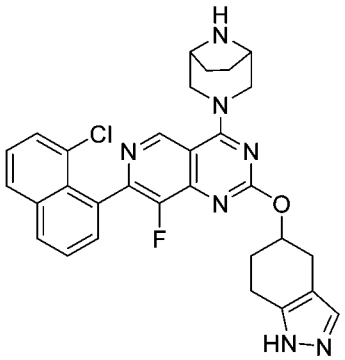
實施例141



5-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)吡啶-2-胺

【0481】 在步驟H中用2-(6-胺基吡啶-3-基)乙-1-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29合成（21 mg，0.038 mmol，69%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 556.2 (M+H)。

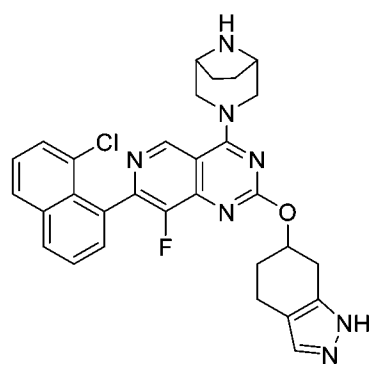
實施例142



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-5-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0482】 在步驟H中用4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-5-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29合成（8.6 mg，0.015 mmol，41%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 556.2 (M+H)。

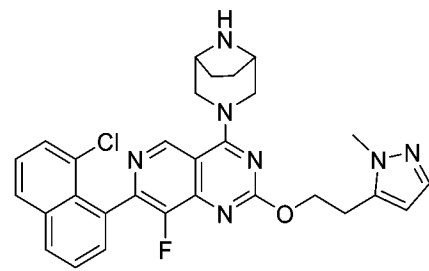
實施例143



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-6-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0483】 在步驟H中用4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-6-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29合成(16 mg , 0.029 mmol , 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 556.2 (M+H) 。

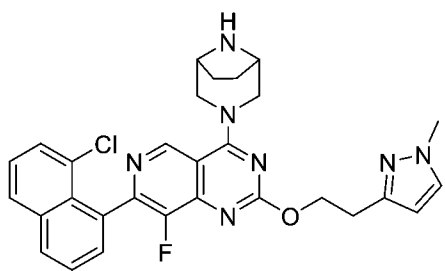
實施例144



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0484】 在步驟H中用2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙-1-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29合成 (11 mg , 0.020 mmol , 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 544.2 (M+H) 。

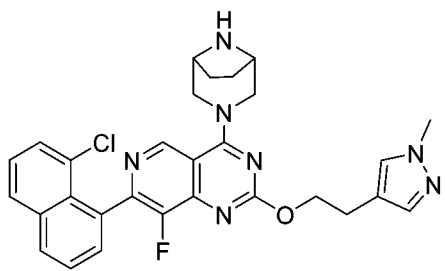
實施例145



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0485】 在步驟H中用2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙-1-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29合成 (10 mg，0.018 mmol，39%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 544.2 (M+H)。

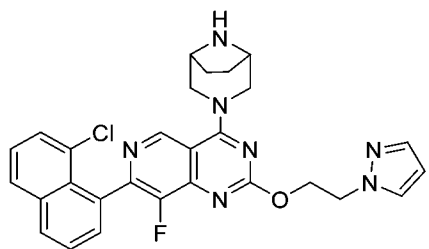
實施例146



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

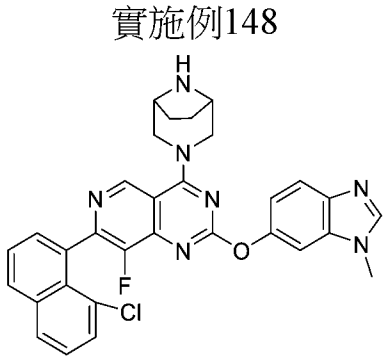
【0486】 在步驟H中用2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙-1-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29合成 (19 mg，0.035 mmol，70%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 544.2 (M+H)。

實施例147



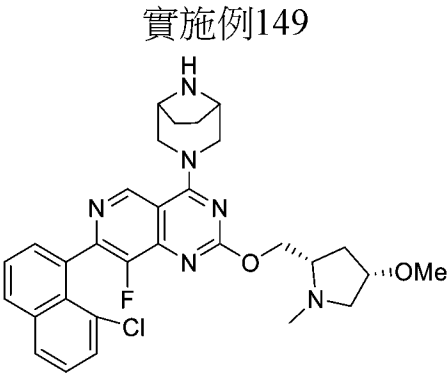
2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0487】 在步驟H中用2-(1H-吡唑-1-基)乙-1-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29合成(12 mg，0.023 mmol，22%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 530.2 (M+H)。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0488】 在步驟H中用1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29合成 (20 mg，0.035 mmol，57%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 566.2 (M+H)。



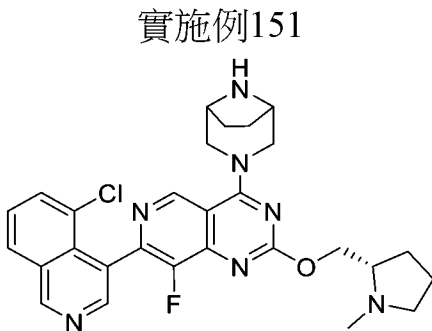
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4S)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0489】 在步驟H中用((2*S*,4*S*)-4-甲氧基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替(*S*)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29合成（16 mg，0.028 mmol，67%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 563.3 (M+H)。



4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

【0490】 在步驟H中用咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-基甲醇代替(*S*)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29合成（17 mg，0.030 mmol，43%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 566.2 (M+H)。

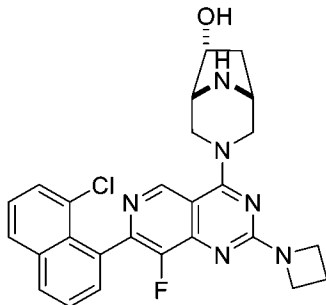


4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氯異噁啉-4-基)-8-氟-2-(((*S*)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

【0491】 在步驟G中用(*S*)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替(四氫-1*H*-吡喃-7*a*(5*H*)-基)甲醇，根據實施例33合成(14 mg，0.026 mmol，44%)。LCMS (MM-

ES+APCI, Pos): m/z 534.2 (M+H)。

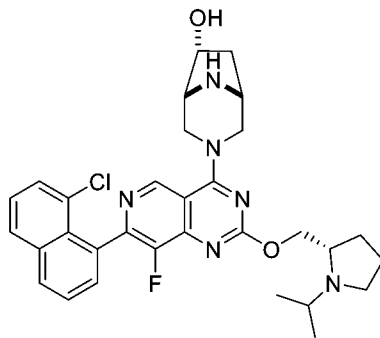
實施例152



(1R,5R,6R)-3-(2-(氮雜環丁烷-1-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇

【0492】 根據實施例32，在步驟B中用氮雜環丁烷代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成 (26 mg, 0.053 mmol, 52%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 491.2 (M+H)。

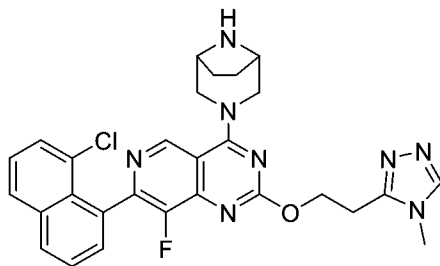
實施例153



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-異丙基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇

【0493】 根據實施例32，在步驟B中用(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成 (5 mg, 0.0087 mmol, 62%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.3 (M+H)。

實施例154

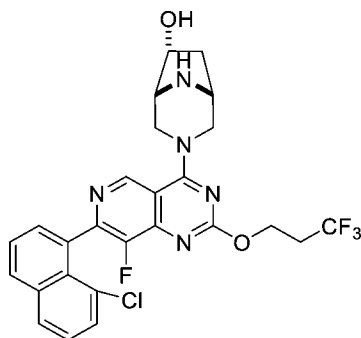


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0494】 在步驟H中用2-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙-1-醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29合成（19 mg，0.035 mmol，53%產率）。

LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.2 (M+H)。

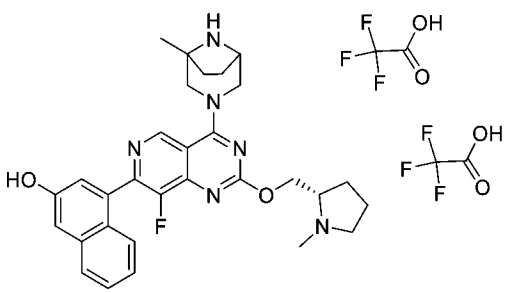
實施例155



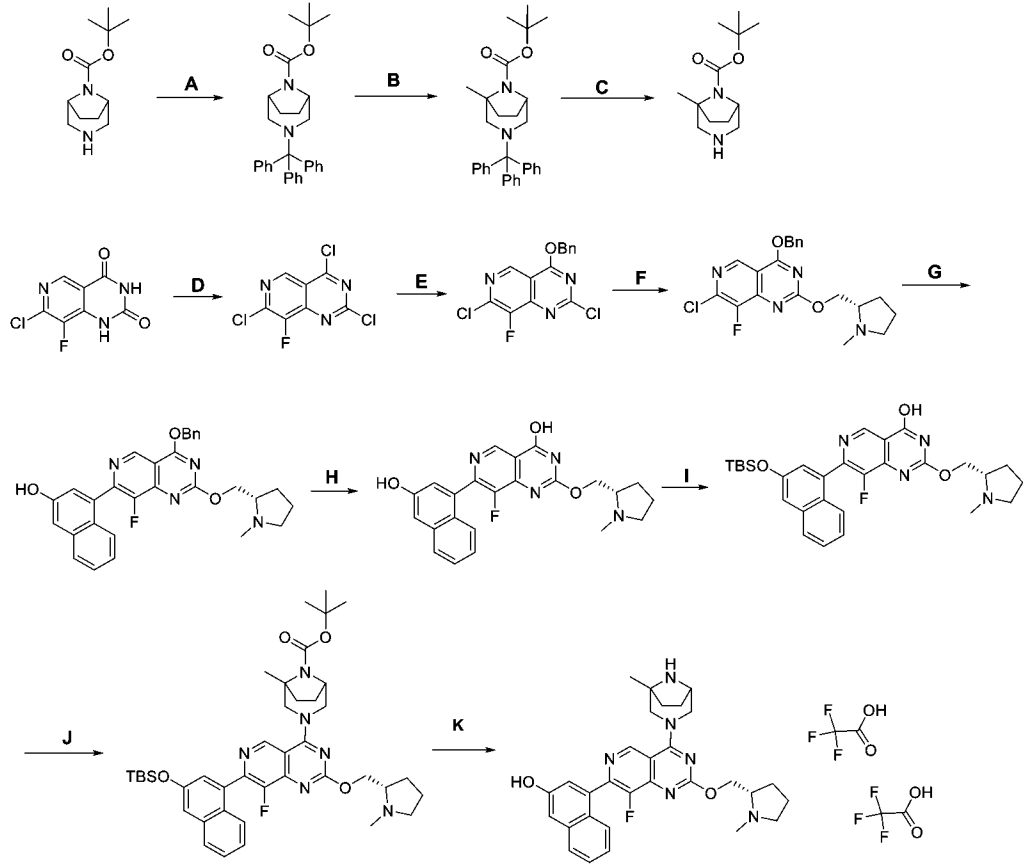
(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇

【0495】 根據實施例32，在步驟B中用3,3,3-三氟丙-1-醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成（12 mg，0.022 mmol，24%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 548.2 (M+H)。

實施例156



4-(8-氟-4-(1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



步驟A. (1R,5S)-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（1.0 g，4.7 mmol）及三乙胺（0.79 ml，5.6 mmol）於DCM（23 mL）中之溶液中添加三苯甲基氯（1.4 g，5.0 mmol）且在室溫下攪拌反應物1天。再添加(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.40 g）且攪拌反應物8小時。反應物用DCM稀釋且用水及鹽水洗滌。將有機物濃縮至殘餘物中且用0→50% EtOAc/Hex溶離藉由急驟層析純化，得到標題化合物（2.0 g，93%）。

【0496】 步驟B. 1-甲基-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在-30℃下，在N₂下，向(1R,5S)-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.30 g，0.66 mmol）及N,N,N',N'-四甲基乙二胺（0.23 ml，1.5 mmol）於乙醚（4.4 ml）中之懸浮液中添加sBuli（1.4 M於環己烷中，1.1 ml，1.5 mmol）。在添加之後，將混合物緩慢升溫至0℃，得到黃色懸浮液。在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著添加碘甲烷（0.041 ml，0.66 mmol）。在添加之後，在0℃下攪拌所得混合物15分鐘且用NH₄Cl（飽和）淬滅。接著，用DCM萃取混合物且DCM萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之粗所需產物（0.29 g，0.62 mmol，94%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 227.3 (M+H-Ph₃C)。

【0497】 步驟C. 1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，向1-甲基-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.28 g，0.60 mmol）於1,4-二噁烷（6.0 ml）中之溶液中添加HCl（1.0 N，1.8 ml，1.8 mmol）。在室溫下攪拌溶液1小時且接著用固態NaHCO₃（0.15 g，1.8 mmol）處理。在室溫下攪拌混合物10分鐘。將所得混合物濃縮至乾燥，得到白色固體。用DCM（10 ml）萃取固體且使所得懸浮液通過短矽藻土墊。濃縮濾液，得到呈白色半固體狀之粗所需產物（0.31 g）。

【0498】 步驟D. 2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。向含有7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（0.93 g，4.3 mmol）之燒瓶中添加POCl₃（8.0 ml，86 mmol）。用冰浴冷卻混合物且添加DIPEA（2.2 ml，13 mmol）。移除冰浴且在100-110℃之間加熱混合物直至獲得澄清溶液（約20小時）。冷卻所得溶液且濃縮，得到棕色油。將油溶解於DCM中且用K₃PO₄（37%，10 ml）與冰（20 g）之混合物淬滅溶液。劇烈攪拌所得混合物10分鐘。分離所得兩個層且有機層用鹽水進一步洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗所需產物（1.5 g）。

【0499】 步驟E. 4-(苯甲氧基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。向含有粗

2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1.5 g, 約4.3 mmol) 之燒瓶中添加MS (3 Å, 0.40 g)、1,4-二噁烷 (22 ml)、苯甲醇 (0.49 ml, 4.7 mmol) 及DIPEA (2.3 ml, 13 mmol)。在N₂下, 在60°C下攪拌混合物7小時。將混合物濃縮至乾燥且用EtOAc稀釋。所得混合物經短矽藻土墊過濾。濃縮濾液且用0-25%乙酸乙酯/己烷溶離藉由急驟層析純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之所需產物(0.68 g, 2.1 mmol, 49%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 324.1 (M+H)。

【0500】 步驟F. (S)-4-(苯甲氧基)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向4-(苯甲氧基)-2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1.30 g, 4.01 mmol) 於1,4-二噁烷 (40 ml) 中之溶液中相繼添加(S)-(1-甲基吡咯啶-2-基)甲醇 (0.667 ml, 5.61 mmol) 及Cs₂CO₃ (3.27 g, 10.0 mmol)。在N₂下, 在80°C下加熱混合物3小時且在室溫下攪拌15小時。所得混合物用乙酸乙酯稀釋且經短矽藻土墊過濾。濃縮濾液且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份, 用Na₂CO₃ (2 M) 鹼化且用EtOAc萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈灰白色固體狀之所需產物 (0.91 g, 2.26 mmol, 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 403.1 (100%), 405.1 (50%) (M+H, M+3H)。

【0501】 步驟G. (S)-4-(4-(苯甲氧基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇。含有(S)-4-(苯甲氧基)-7-氯-8-氟-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1.63 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇 (0.575 g, 2.13 mmol)、Na₂CO₃ (2.05 ml, 4.10 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.19 g, 0.16 mmol) 於二噁烷 (16.4 ml) 中之混合物之燒瓶用N₂充氣。在N₂下, 在80°C下加熱混合物7小時且冷卻至室溫。所得混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經Na₂SO₄脫水, 濃縮且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 5-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 鹼

化且用DCM萃取。將合併之DCM萃取物脫水 (Na_2SO_4) 且濃縮，得到呈灰白色固體狀之所需產物 (385 mg, 0.75 mmol, 46%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 511.2 ($M + H$)。

【0502】 步驟H. (S)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇。向具有攪拌棒之燒瓶中添加Pd/C (160 mg, 0.151 mmol)。接著，添加(S)-4-(4-(苯甲氧基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (385 mg, 0.75 mmol) 於EtOAc (15 ml) 中之溶液。燒瓶用隔片密封且在 H_2 之氣球下，在室溫下攪拌15小時。混合物經矽藻土過濾且矽藻土用DCM/MeOH (2:1, 200 mL) 進一步洗滌。將合併之有機物濃縮且脫水，得到呈灰白色固體狀之所需產物 (290 mg, 0.69 mmol, 92%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 421.2 ($M + H$)。

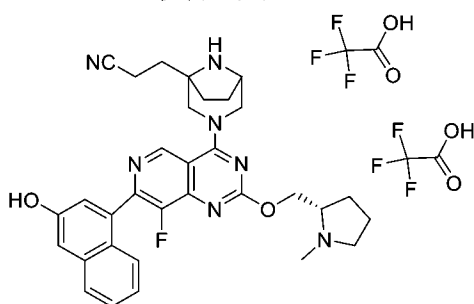
【0503】 步驟I. (S)-7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇。向(S)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (250 mg, 0.60 mmol) 及咪唑 (202 mg, 2.97 mmol) 於DMF (5.9 ml) 中之溶液中添加TBS-Cl (448 mg, 2.97 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時且用EtOAc稀釋。有機物用水 (50 ml $\times$ 2) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。用MeOH/EtOAc (0-30% (具有2% Et_3N)) 溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之所需產物 (230 mg, 0.43 mmol, 72%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 535.2 ($M + H$)。

【0504】 步驟J. 3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (23 mg, 0.10 mmol)、(S)-7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (27 mg, 0.050 mmol)、六氟

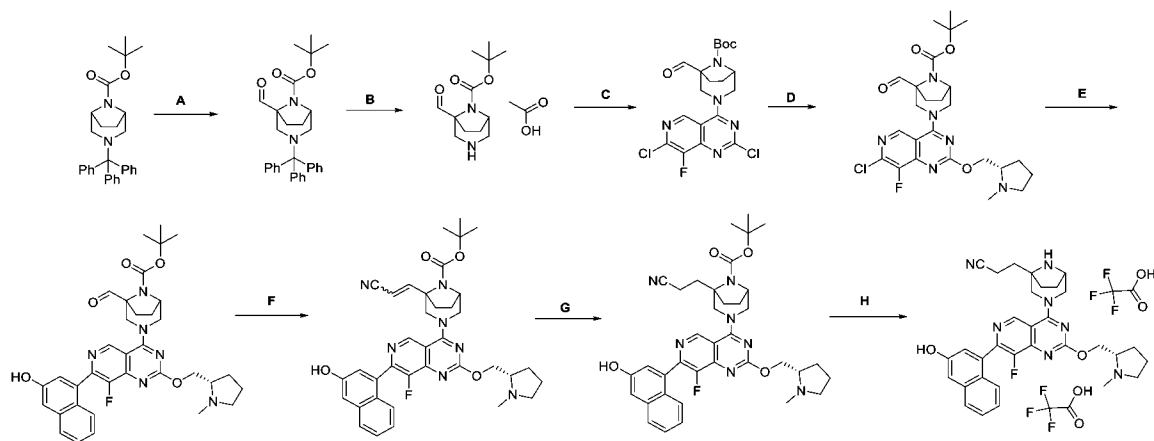
磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲(V) (38 mg, 0.10 mmol) 於N,N-二甲基乙醯胺(0.50 ml)中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(26 μ L, 0.15 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時且用EtOAc淬滅。所得溶液用水洗滌, 經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈棕色油狀之粗所需產物(17.0 mg, 0.023 mmol, 45%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 743.3 (M+H)。

【0505】 步驟K. 4-(8-氟-4-(1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向粗3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(17 mg, 0.023 mmol)於DCM(1.0 ml)中之溶液中添加TFA(0.3 ml)。在室溫下攪拌溶液3小時。接著, 向混合物中添加TBAF(0.1 ml, 1 M, 0.1 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物10分鐘且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 5-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(6 mg, 0.008 mmol, 35%, 經2個步驟)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H)。

實施例157



3-(3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-1-基)丙腈雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0506】 步驟A. 1-甲醯基-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0°C下，向(1R,5S)-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（1.36 g，2.99 mmol）及N,N,N',N'-四甲基乙二胺（0.77 ml，5.1 mmol）於乙醚（19.9 ml）中之懸浮液中添加sBuli（3.6 ml，5.1 mmol）。在0°C下攪拌混合物1.5小時，得到橙色懸浮液。添加甲酸乙酯（0.73 ml，8.97 mmol）且在0°C下繼續攪拌混合物15分鐘，接著用NH₄Cl（飽和）淬滅。混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。有機層經Na₂SO₄脫水，過濾，濃縮且用0-20%乙酸乙酯/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈白色固體狀之所需產物（689 mg，1.43 mmol，48%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 185.2 (M+H-Ph₃C-異丁烯)。

【0507】 步驟B. 乙酸1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向1-甲醯基-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（600 mg，1.24 mmol）於DCM（2.5 ml）中之溶液中添加乙酸（2.5 ml）。在50°C下攪拌混合物1小時且接著濃縮至乾燥。殘餘物與庚烷（5 ml×3）一起共蒸發，得到呈固體狀之粗所需產物。

【0508】 步驟C. (1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向乙酸1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.42 g，1.4 mmol）於DCM（7.0 ml）中之溶液中相繼添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（0.98 ml，5.60 mmol）及2,4,7-三氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（0.50 g，1.96 mmol）。在室溫下攪拌混合物1小時，濃縮且用0-50%

EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈灰白色固體狀之所需產物（0.24 g，0.53 mmol，38%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 456.1 (100%), 458.1 (50%) (M+H, M + 3)。

【0509】 步驟D. 3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.23 g，0.504 mmol）於1,4-二噁烷（2.5 ml）中之溶液中相繼添加(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇（0.078 ml，0.66 mmol）及Cs₂CO₃（0.25 g，0.76 mmol）。在70℃下加熱混合物1.5小時且接著冷卻至室溫。所得混合物用EtOAc（30 ml）稀釋，用水（30 ml）及NH₄Cl（飽和，20 ml）洗滌。接著，溶液經Na₂SO₄脫水且濃縮至乾燥，得到油。用0-10% MeOH/EtOAc溶離藉由急驟層析純化油，得到呈白色固體狀之所需產物（186 mg，0.35 mmol，69%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 567.2 (100%), 569.3 (50%) (M+H, M + 3)。

【0510】 步驟E. 3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯. 3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（140 mg，0.26 mmol）、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇（106 mg，0.39 mmol）、Na₂CO₃（0.39 ml，0.79 mmol）及Pd(PPh₃)₄（30.2 mg，0.026 mmol）於二噁烷（3.7 ml）中之混合物用N₂充氣且在密封管中，在85℃下加熱15小時。將混合物冷卻至室溫且用EtOAc（30 ml）、水（20 ml）及NH₄Cl（飽和）淬滅。分離所得兩個層。有機層經Na₂SO₄脫水，過濾，濃縮且用0-15% MeOH/EtOAc溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之所需產物（136 mg，0.21 mmol，81%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 643.3 (M+H)。

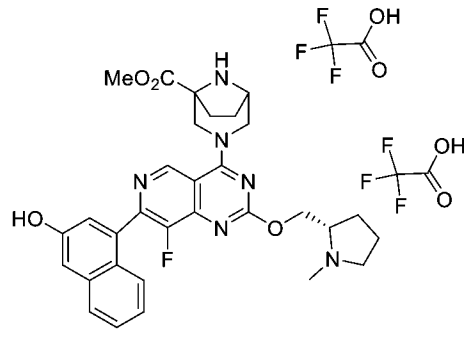
【0511】 步驟F. 1-(2-氰基乙基)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下，向3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（33 mg，0.051 mmol）於THF（1.0 ml）中之溶液中相繼添加氰基甲基膦酸二乙酯（25 μL，0.15 mmol）及NaH（6.2 mg，0.15 mmol）。在0℃下攪拌溶液0.5小時。接著，將混合物濃縮至乾燥，得到黃色固體。將固體分配於NaHCO₃（飽和）與DCM/IPA（5:1）之間。分離兩個層且將有機層脫水且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之粗所需產物（40 mg，0.060 mmol，117.0%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 666.3 (M+H)。

【0512】 步驟G. 1-(2-氰基乙基)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，在H₂之氣球下攪拌1-((E)-2-氰基乙基)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（25 mg，0.038 mmol）、Pd/C（40.0 mg，0.038 mmol）及MeOH（2 ml）之混合物3小時。混合物經短矽藻土墊過濾。用MeOH沖洗矽藻土且濃縮合併之濾液，得到呈淺黃色物質狀之粗所需產物（24 mg，0.036 mmol，95%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 668.2 (M+H)。

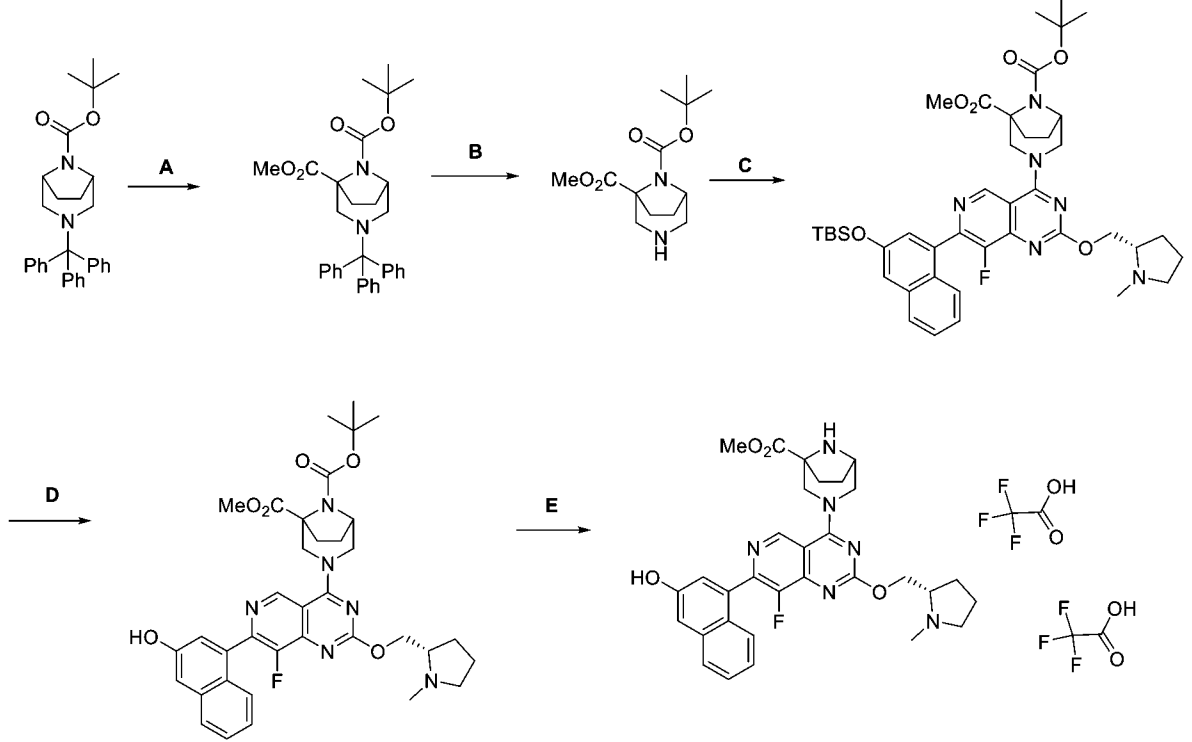
【0513】 步驟H. 3-(3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-1-基)丙腈雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向1-(2-氰基乙基)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（24 mg，0.036 mmol）於DCM（1.0 ml）中之溶液中添加TFA（0.3 ml）。在室溫下攪拌混合物2小時且濃縮。藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具

有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(13 mg，0.016 mmol，45%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 568.2 (M+H)。

實施例158



3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲酸甲酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0514】 步驟A. 3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1,8-二甲酸8-(第三丁基)酯1-甲酯。在-40℃下，向(1R,5S)-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.45 g，0.99 mmol）於乙醚（9.9 ml）中之懸浮液中添加N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺（0.22 ml，1.48 mmol），接著緩慢添加第二丁

基鋰 (1.06 ml, 1.48 mmol)。將混合物升溫至0℃且在該溫度下保持30分鐘，接著冷卻至-70℃。接著，緩慢添加氯甲酸甲酯 (0.15 ml, 1.98 mmol)。將混合物升溫至室溫且用NH₄Cl (飽和) 淬滅。混合物用EtOAc萃取且萃取物經Na₂SO₄脫水，濃縮且用0-40%乙酸乙酯/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈白色固體狀之所需產物 (505 mg, 0.99 mmol, 100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 271.2 (M+H-Ph₃C)。

【0515】 步驟B. 乙酸1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，向3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1,8-二甲酸8-(第三丁基)酯1-甲酯 (157 mg, 0.31 mmol) 於1,4-二噁烷 (3.1 ml) 中之溶液中添加HCl (1.0 N, 0.77 ml, 0.77 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時且接著用NaHCO₃ (77.2 mg, 0.92 mmol) 處理。在室溫下攪拌混合物30分鐘且濃縮至乾燥，得到白色固體。固體用DCM (10 ml) 萃取且通過過濾器塞。濃縮濾液，得到呈白色固體狀之粗所需產物。

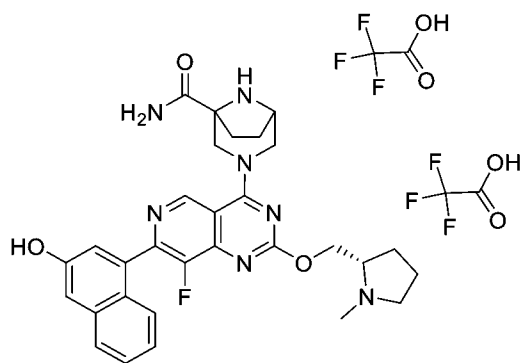
【0516】 步驟C. 3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1,8-二甲酸8-(第三丁基)酯1-甲酯。向3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1,8-二甲酸8-(第三丁基)酯1-甲酯 (71 mg, 0.26 mmol)、(S)-7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (根據實施例156合成) (70 mg, 0.13 mmol)、六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎢尿(V) (100 mg, 0.26 mmol) 於N,N-二甲基乙醯胺 (1.3 ml) 中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (69 μL, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌溶液1.5 h且接著用EtOAc淬滅。所得混合物用水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮。用0-100%乙酸乙酯/己烷 (具有2% Et₃N) 溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物 (87 mg, 0.11 mmol, 84%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos):

m/z 787.3 (M+H)。

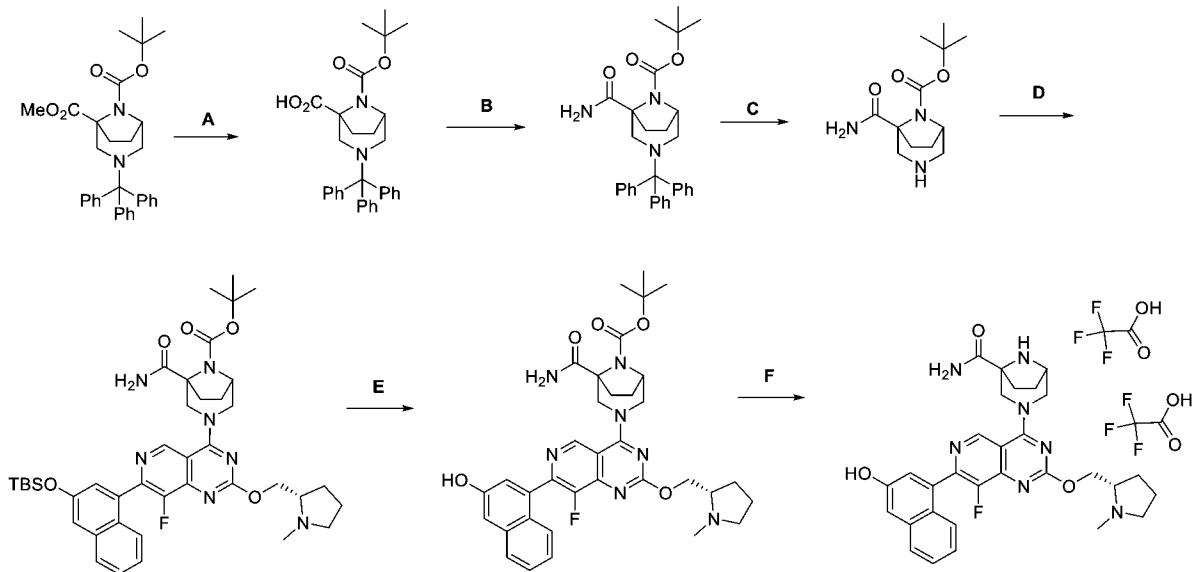
【0517】 步驟D. 3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1,8-二甲酸8-(第三丁基)酯1-甲酯。向3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1,8-二甲酸8-(第三丁基)酯1-甲酯 (80 mg, 0.10 mmol) 於THF (1.0 ml) 及甲醇 (0.50 ml, 0.10 mmol) 中之溶液中添加氫氧化鋰 (0.30 ml, 0.61 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時且接著用NH₄Cl (飽和) 淬滅。用EtOAc萃取混合物且萃取物經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。用0-100% MeOH/EtOAc (具有2% Et₃N) 溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物 (8.0 mg, 0.012 mmol, 12%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 673.2 (M+H)。

【0518】 步驟E. 3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲酸甲酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1,8-二甲酸8-(第三丁基)酯1-甲酯 (8.0 mg, 0.012 mmol) 於DCM (1.0 ml) 中之溶液中添加TFA (0.3 ml)。在室溫下攪拌混合物4小時且濃縮。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之所需產物 (8.0 mg, 0.010 mmol, 84%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.2 (M+H)。

實施例159



3-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0519】 步驟A. 8-(第三丁氧基羰基)-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲酸。向3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1,8-二甲酸8-(第三丁基)酯1-甲酯 (131 mg, 0.26 mmol) 於二噁烷 (5.0 ml) 中之溶液中添加NaOH (2 M, 2.2 ml, 4.4 mmol)。在80°C下加熱混合物20小時。將混合物冷卻至室溫，用檸檬酸 (10%, 10 ml) 酸化且用EtOAc萃取。有機物經Na₂SO₄脫水，濃縮且用EtOAc/己烷 (0-100%) 溶離藉由急驟層析純化，得到呈白色發泡體狀之所需產物 (96 mg, 0.19 mmol, 75%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 201.0 (M+H-Ph₃C-異丁烯)。

【0520】 步驟B. 1-胺甲醯基-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向8-(第三丁氧基羰基)-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲酸 (96 mg, 0.19 mmol) 及HOBT (59 mg, 0.39 mmol) 於DMF (1.9 ml) 中之溶

液中添加EDC (74 mg, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時且添加NH₄OH (0.2 ml, 0.19 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物0.5小時。混合物用EtOAc淬滅，用檸檬酸 (10%, 20 ml)、NaHCO₃ (飽和) 洗滌，脫水Na₂SO₄脫水且濃縮，且使用EtOAc/己烷 (0-100%) 作為溶離劑藉由二氧化矽管柱純化，得到呈白色固體狀之所需產物 (49 mg, 0.098 mmol, 51%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 256.3 (M+H-Ph3C)。

【0521】 步驟C. 1-胺甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，向1-胺甲醯基-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (49 mg, 0.098 mmol) 於1,4-二噁烷 (0.99 ml) 中之溶液中添加HCl (0.20 ml, 0.20 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。混合物用固態NaHCO₃ (17 mg, 0.20 mmol) 處理且在室溫下攪拌30分鐘。將所得混合物濃縮至乾燥，得到白色固體。固體用DCM (10 ml) 濕磨且通過過濾器塞。濃縮濾液，得到呈白色固體狀之粗所需產物。

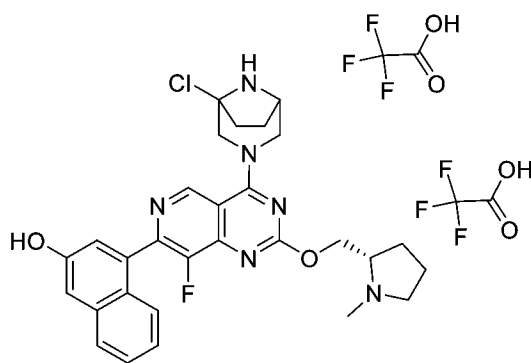
【0522】 步驟D. 3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-胺甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向1-胺甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (24 mg, 0.095 mmol)、(S)-7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (根據實施例156合成) (30 mg, 0.056 mmol)、六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎢尿 (V) (43 mg, 0.11 mmol) 於N,N-二甲基乙醯胺 (0.56 ml) 中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (29 µL, 0.17 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化混合物。合併所需反應物，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈黃色固體狀之不純的所需產物 (50 mg, 0.039

mmol，115%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 772.2 (M+H)。

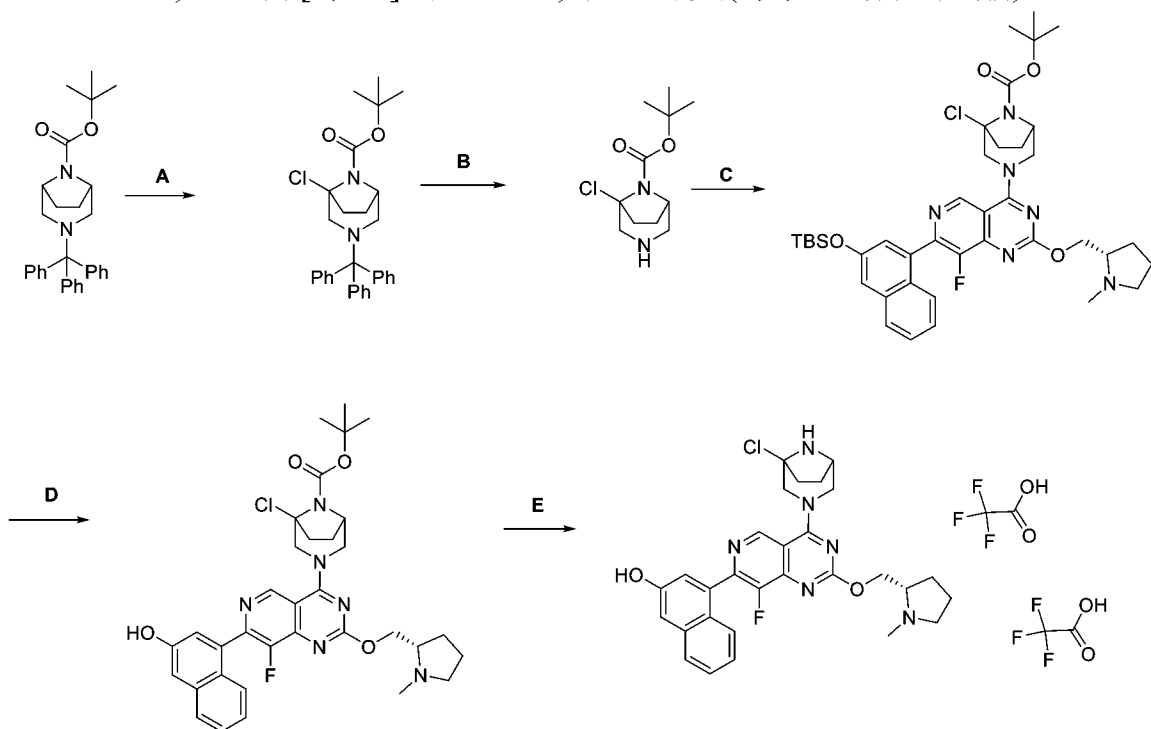
【0523】 步驟E. 1-胺甲醯基-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下，向3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-胺甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.065 mmol)於THF(0.90 ml)中添加TBAF(0.18 ml, 0.18 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時且藉由製備型C18 HPLC(Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA))純化。合併所需溶離份，用NaHCO₃(飽和)鹼化且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物(31 mg, 0.047 mmol, 72%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 658.3 (M+H)。

【0524】 步驟F. 3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向1-胺甲醯基-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.038 mmol)於二氯甲烷(1.0 ml)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(0.3.0 ml)。濃縮混合物且藉由製備型C18 HPLC(Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA))純化殘餘物。合併所需溶離份且凍乾，得到呈吸濕性黃色固體狀之標題化合物(5 mg, 0.0064 mmol, 17%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 558.2 (M+H)。

實施例160



4-(4-(1-氯-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0525】 步驟A. 1-氯-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在-40℃下，向(1R,5S)-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（136 mg，0.30 mmol）於乙氧乙烷（3.0 ml，0.30 mmol）中之懸浮液中添加N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺（68 μL，0.45 mmol），接著緩慢添加第二丁基鋰（0.32 ml，0.45 mmol）。將混合物升溫至0℃且在該溫度下保持20分鐘，接著冷卻至-70℃。接著，添加六氯乙烷（142 mg，0.60 mmol）。將混合物升溫至室溫且用NH₄Cl（飽和）淬滅。用EtOAc萃取混合物且EtOAc萃取物經Na₂SO₄脫水，濃縮且用EtOAc/己烷（0-20%）溶離藉由急驟層析純化，得到呈白色發泡體

狀之所需產物 (123 mg, 0.25 mmol, 84%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 191.2 (100%), 193.1 (40%) (M+H-Ph₃C-異丁烯, M+3-Ph₃C-異丁烯)。

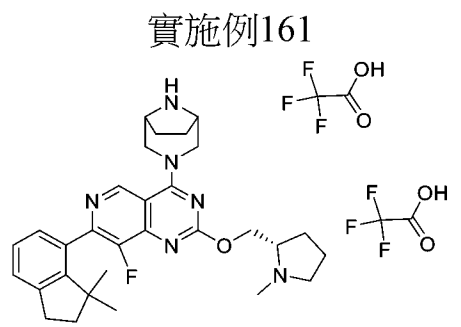
【0526】 步驟B. 1-氯-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，向1-氯-3-三苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (123 mg, 0.25 mmol) 於1,4-二噁烷 (2.5 ml, 0.25 mmol) 中之溶液中添加HCl (0.63 ml, 0.63 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。混合物用固態NaHCO₃ (63 mg, 0.76 mmol) 處理且在室溫下攪拌30分鐘。將所得混合物濃縮至乾燥，得到白色固體。固體用DCM (10 ml) 濕磨且通過過濾器塞。濃縮濾液，得到呈白色固體狀之粗所需產物。

【0527】 步驟C. 3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-氯-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向1-氯-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 0.11 mmol)、(S)-7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (30 mg, 0.056 mmol)、六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異𬵐尿 (V) (43 mg, 0.11 mmol) 於N,N-二甲基乙醯胺 (0.56 ml) 中之混合物中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (29 μ L, 0.17 mmol)。在室溫下攪拌溶液1.5小時。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化混合物。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物 (30 mg, 0.039 mmol, 70%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 763.3 (100%), 765.2 (50%) (M+H, M+3)。

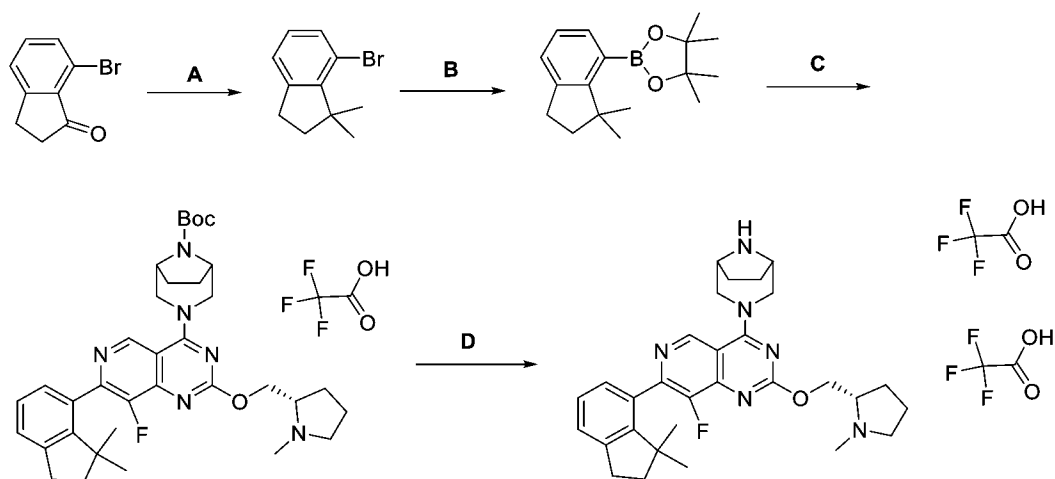
【0528】 步驟D. 1-氯-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0°C下，向3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯

啖-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-氯-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (30 mg, 0.039 mmol) 於THF (1.0 ml) 中之溶液中添加TBAF (0.20 ml, 1.0 M, 0.20 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。有機溶液經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之粗所需產物。

【0529】 步驟E. 4-(4-(1-氯-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向1-氯-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (26 mg, 0.04 mmol) 於DCM (2.0 ml, 0.040 mmol) 中之溶液中添加TFA (0.40 ml, 0.040 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (16 mg, 0.020 mmol, 50%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.2 (M+H)。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0530】 步驟A. 7-溴-1,1-二甲基-2,3-二氫-1H-茛。在-40℃下，向TiCl₄(0.49 ml, 4.40 mmol)於DCM(5.0 ml)中之懸浮液中逐滴添加二甲基鋅(2 M, 2.2 ml, 4.40 mmol)。在添加之後，在-40及-30℃下攪拌所得混合物20分鐘。接著，逐滴添加7-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-酮(422 mg, 2.00 mmol)於DCM(2.0 ml)中之溶液。在添加之後，將混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌15小時。混合物用NH₄Cl(飽和)淬滅且用DCM萃取。DCM萃取物經Na₂SO₄脫水且經短矽藻土墊過濾。將濾液濃縮至乾燥，得到黃色油。將油溶解於DCM(5 ml)中且冷卻至0℃。添加*m*CPBA(70%，492 mg, 2.0 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物1小時且接著用Na₂S₂O₃(10%，5 ml)及NaHCO₃(飽和，5 ml)淬滅且分離各層。有機物經Na₂SO₄脫水，濃縮且用己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈無色油狀之所需產物(297 mg, 1.32 mmol, 66%)。¹H NMR(400 MHz, (CDCl₃)) δ 7.30(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.87(t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.94(d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.42(s, 6H)。

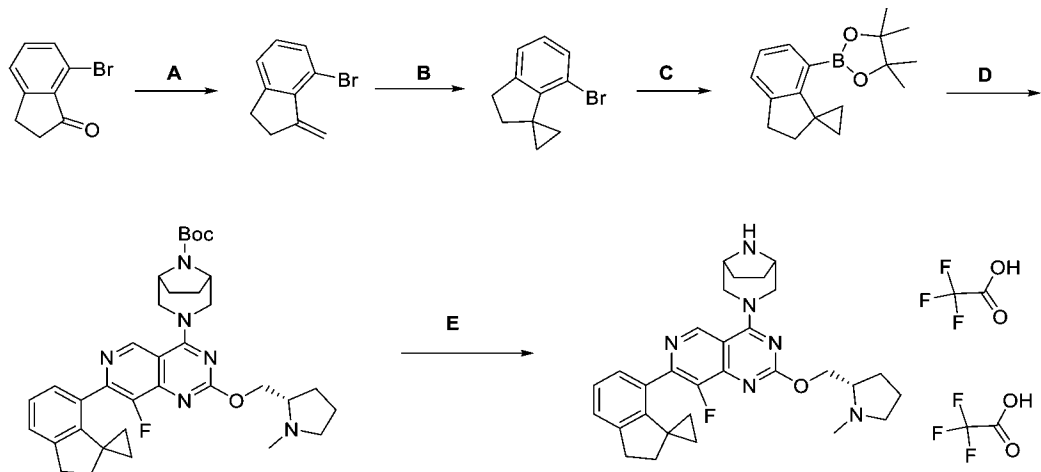
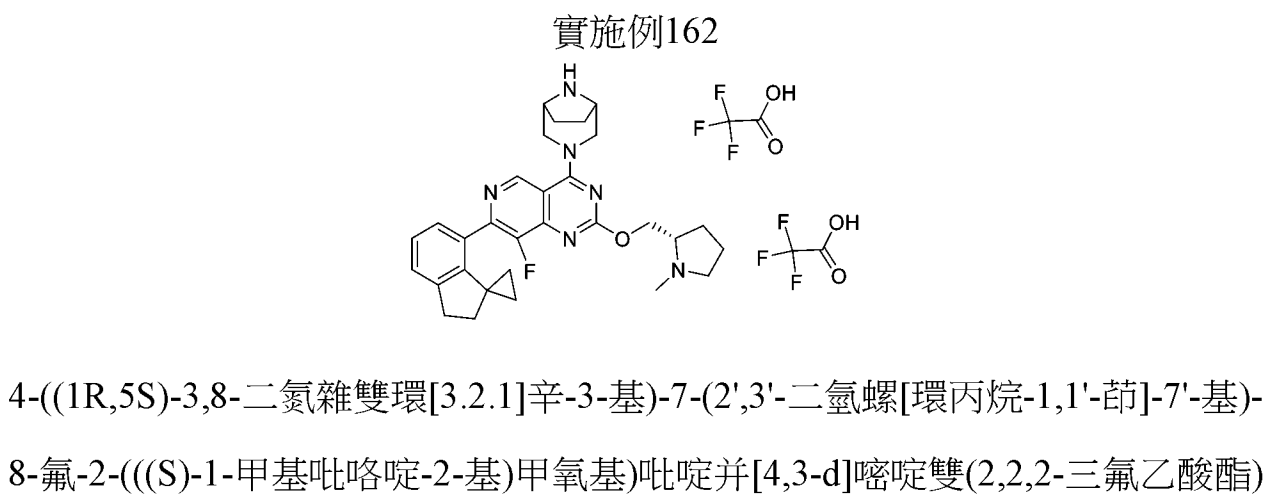
【0531】 步驟B. 2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷在-70℃下，向7-溴-1,1-二甲基-2,3-二氫-1H-茛(280 mg, 1.24 mmol)於THF(20 ml)中之溶液中添加丁基鋰(0.75 ml, 1.87 mmol)。在-70℃下攪拌反應物1小時。接著，向混合物中添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(0.38 ml, 1.87 mmol)。移除冷浴且將反應物升溫至室溫且在室溫下再攪拌2

小時。反應物用NH₄Cl（飽和）淬滅且用EtOAc萃取。有機溶液經Na₂SO₄脫水，濃縮且用0-100% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈無色油狀之所需產物（380 mg，1.40 mmol，112%）。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.35 (s, 12H)。

【0532】 步驟C. 2,2,2-三氟乙酸(1R,5S)-3-(7-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向含有(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟A-G合成）（50 mg，0.098 mmol）、K₃PO₄（42 mg，0.20 mmol）、Pd₂(dba)₃（14 mg，0.015 mmol）及S-Phos（12 mg，0.030 mmol）之混合物之小瓶中添加2-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（54 mg，0.20 mmol）於2-甲基丁-2-醇（1.0 ml）中之溶液。小瓶用N₂吹掃，用帽密封且在90℃下加熱15小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之所需產物（11 mg，0.015 mmol，15%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 617.4 (M+H)。

【0533】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(7-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（11 mg，0.018 mmol）於DCM（1.0 ml）中之溶液中添加TFA（0.30 ml）。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC

(Gilson , 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈黃色物質狀之標題化合物 (8 mg , 0.015 mmol , 87%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 517.3 (M+H)。



【0534】 步驟A. 7-溴-1-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛。向溴化甲基三苯基鏷 (1.32 g , 3.70 mmol) 於四氫呋喃 (28.4 ml) 中之懸浮液中添加2-甲基丙-2-醇鉀 (3.70 ml , 3.70 mmol) 且攪拌反應物1小時，得到黃色懸浮液。向混合物中添加7-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-酮 (0.60 g , 2.84 mmol) 且在室溫下攪拌2小時，得到灰色懸浮液。混合物用NH₄Cl (飽和) 淬滅且用己烷萃取。萃取物經Na₂SO₄脫水，濃縮且用0-10% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈淺黃色油狀之所需產物 (528 mg , 2.53 mmol , 89%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz,

1H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.83 (m, 2H)。

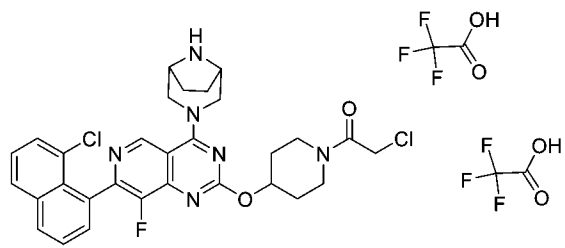
【0535】 步驟B. 7'-溴-2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛]。在0°C下，在N₂下，向DCM (6.2 ml) 之溶液中添加二乙基鋅 (5.0 ml, 4.97 mmol) 於己烷中之溶液。在0°C下攪拌溶液5分鐘且逐滴添加TFA (0.38 ml, 4.97 mmol) 於DCM (2.5 ml) 中之溶液。在添加之後，在0°C下繼續攪拌溶液20分鐘，接著引入二碘甲烷 (0.40 ml, 4.97 mmol) 於DCM (2.5 ml) 中之溶液。在0°C下攪拌所得混合物20分鐘，接著添加7-溴-1-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛 (520 mg, 2.49 mmol) 於DCM (2.5 ml) 中之溶液。使混合物升溫至室溫且在室溫下繼續攪拌1小時。接著，用HCl (1.0 M, 5 ml, 5.0 mmol) 及水 (5 ml) 淬滅混合物。在室溫下攪拌混合物3分鐘且分離兩個層。有機層經Na₂SO₄脫水，濃縮且用己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈無色油狀之所需產物 (485 mg, 2.17 mmol, 87%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.78 (dd, $J = 4.4$ Hz, 6.4 Hz, 2H), 0.74 (dd, $J = 4.4$ Hz, 6.4 Hz, 2H)。

【0536】 步驟C. 2-(2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛]-7'-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷向7'-溴-2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛] (485 mg, 2.17 mmol) 於二噁烷 (11 ml) 中之溶液中添加乙酸鉀 (640 mg, 6.52 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (1.66 g, 6.52 mmol) 及PdCl₂(dppf) (159 mg, 0.22 mmol)。混合物用N₂沖洗1分鐘，用帽密封且在100°C下加熱7小時。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用NaHSO₄ (10%, 10 ml) 洗滌。有機溶液經Na₂SO₄脫水且用0-100% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈淺黃色油狀之所需產物 (160 mg, 0.59 mol, 27%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.46 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 2.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.46 (dd, $J = 4.4$ Hz, 6.4 Hz, 2H), 0.81 (dd, $J = 4.4$ Hz, 6.4 Hz, 2H)。

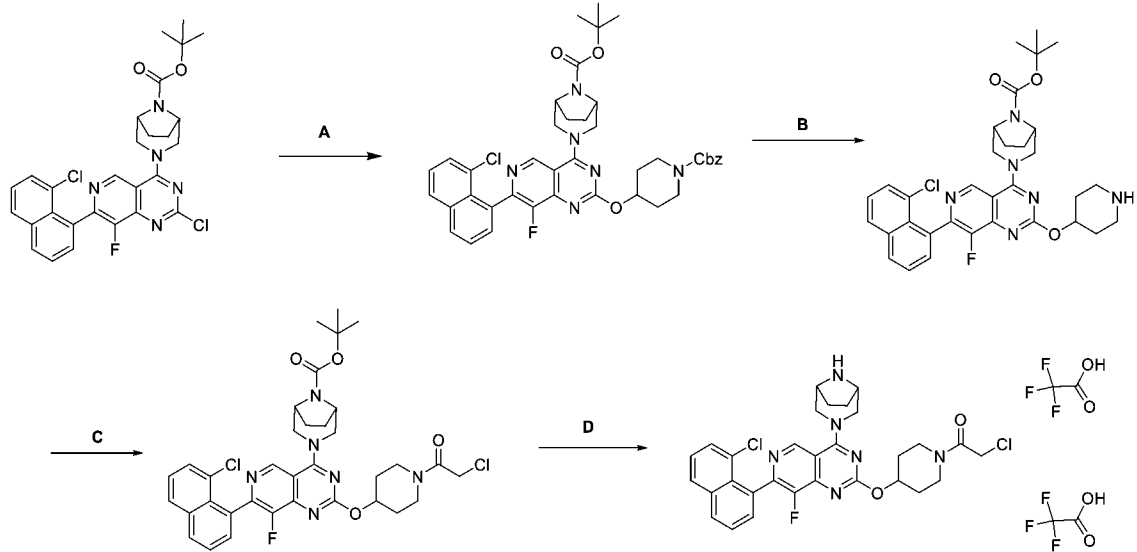
【0537】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛]-7'-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟A-G合成)(50 mg, 0.099 mmol)、K₃PO₄ (42 mg, 0.20 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0.015 mmol)及S-Phos (12 mg, 0.030 mmol)之混合物中添加2-(2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛]-7'-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(53 mg, 0.20 mmol)於2-甲基丁-2-醇(0.99 ml)中之溶液。小瓶用N₂吹掃，密封小瓶且在100℃下加熱20小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA))純化。合併所需溶離份且濃縮。殘餘溶液用NaHCO₃ (飽和)淬滅且用DCM萃取。DCM萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(12 mg, 0.020 mmol, 20%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 615.3 (M+H)。

【0538】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛]-7'-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(7-(2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛]-7'-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(12 mg, 0.020 mmol)於DCM(1.2 ml)中之溶液中添加TFA(0.3 ml)。在室溫下攪拌混合物1.5小時且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA))純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(10 mg, 0.013 mmol, 69%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 515.3 (M+H)。

實施例163



1-(4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)-2-氯乙-1-酮雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0539】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（100 mg，0.18 mmol）及4-羥基哌啶-1-甲酸苯甲酯（84.9 mg，0.36 mmol）於1,4-二噁烷（3.6 ml）中之溶液中添加Cs₂CO₃（118 mg，0.36 mmol）。在80℃下攪拌混合物16小時且接著在100℃下攪拌24小時。將混合物冷卻且分配於鹽水與EtOAc之間。EtOAc層經Na₂SO₄脫水且濃縮。用0-100 EtOAc/己烷梯度溶離藉由急驟層析純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈無色油狀之標題產物（114 mg，0.15 mmol, 84%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 754.3 (M+H)。

【0540】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基氧基)吡啶并

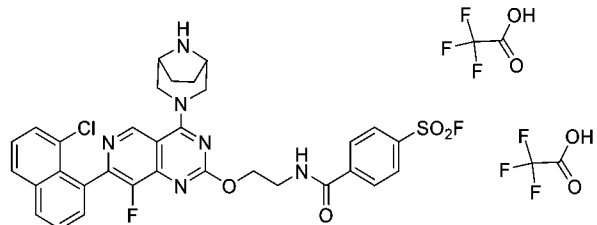
[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，在H₂之氣球下攪拌(1R,5S)-3-(2-((1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (110 mg, 0.15 mmol)、Pd-C (7.8 mg, 0.0073 mmol) 及EtOH (2.9 ml) 之混合物6小時且向混合物中添加矽藻土。混合物經短矽藻土墊過濾且用MeOH (5 ml) 萃取。濃縮濾液，得到呈白色發泡體狀之粗所需產物 (70 mg, 0.11 mmol, 77%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 619.3 (100%), 621.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0541】 步驟C. (1R,5S)-3-(2-((1-(2-氯乙醯基)哌啶-4-基)氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0°C下，向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (31 mg, 0.0501 mmol) 於DCM (1.0 ml) 中之溶液中相繼添加Et₃N (21 µL, 0.15 mmol) 及氯乙醯氯 (12 µL, 0.15 mmol)。在0°C下攪拌混合物20分鐘且用NaHCO₃ (飽和溶液) 淬滅。用DCM萃取混合物。萃取物經Na₂SO₄脫水，濃縮且用0-100 EtOAc/己烷梯度溶離藉由急驟層析純化。合併所需溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之標題產物 (13 mg, 0.019 mmol, 37%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 695.2 (100%), 697.3 (50%) (M+H, M+3)。

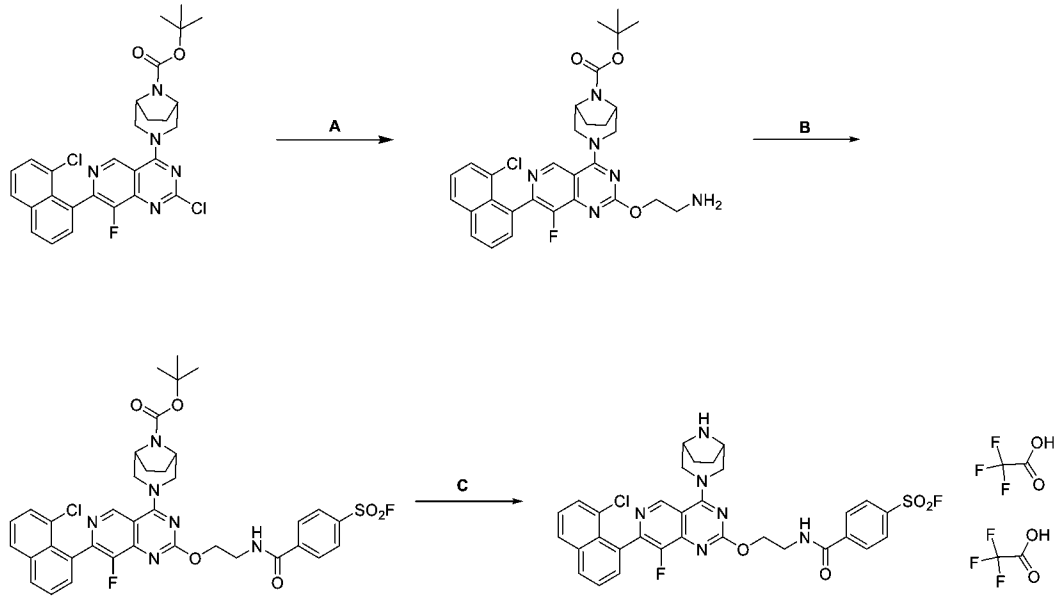
【0542】 步驟D. 1-(4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)-2-氯乙-1-酮雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(2-((1-(2-氯乙醯基)哌啶-4-基)氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (13 mg, 0.019 mmol) 於DCM (1.0 ml) 中之溶液中添加TFA (1.0 ml)。在室溫下攪拌混合物1小時且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於DCM (1 ml) 中，接著添加己烷 (1 ml)。濃縮所得懸浮液且脫水，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (15 mg, 0.018 mmol, 77%)。

97%)。注意：粗產物以約2:1之比率含有所需產物及Des-Cl產物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595.2 (100%), 597.2 (50%) (M+H, M+3)。

實施例164



4-((2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)胺甲磺基)苯磺醯基氟雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0543】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-(2-胺基乙氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下，向NaH（40 mg，1.0 mmol）於THF（2.0 ml）中之懸浮液中添加2-胺基乙-1-醇（60 μL，1.0 mmol）。在0℃下攪拌混合物10分鐘且冷卻至-10℃。接著，添加(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（111 mg，0.20 mmol）。在-10℃與-5℃之間攪拌所得混合物1小時且用NH₄Cl（飽和）淬滅。濃縮混合物且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份且濃縮。將殘餘物溶解於

第270頁，共 864 頁(發明說明書)

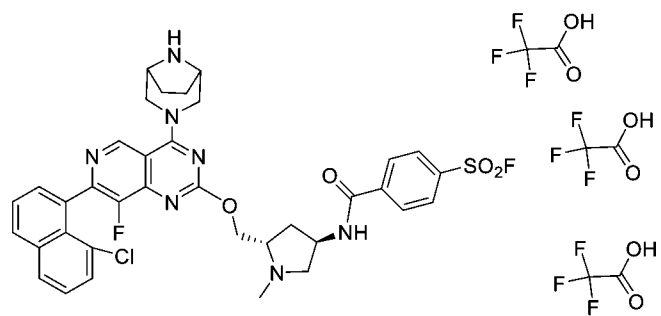
FCP-063857

DCM及己烷中且濃縮，得到呈白色固體狀之標題產物(68 mg , 0.12 mmol , 59%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 579.3 (100%), 581.2 (50%) (M+H, M+3)。

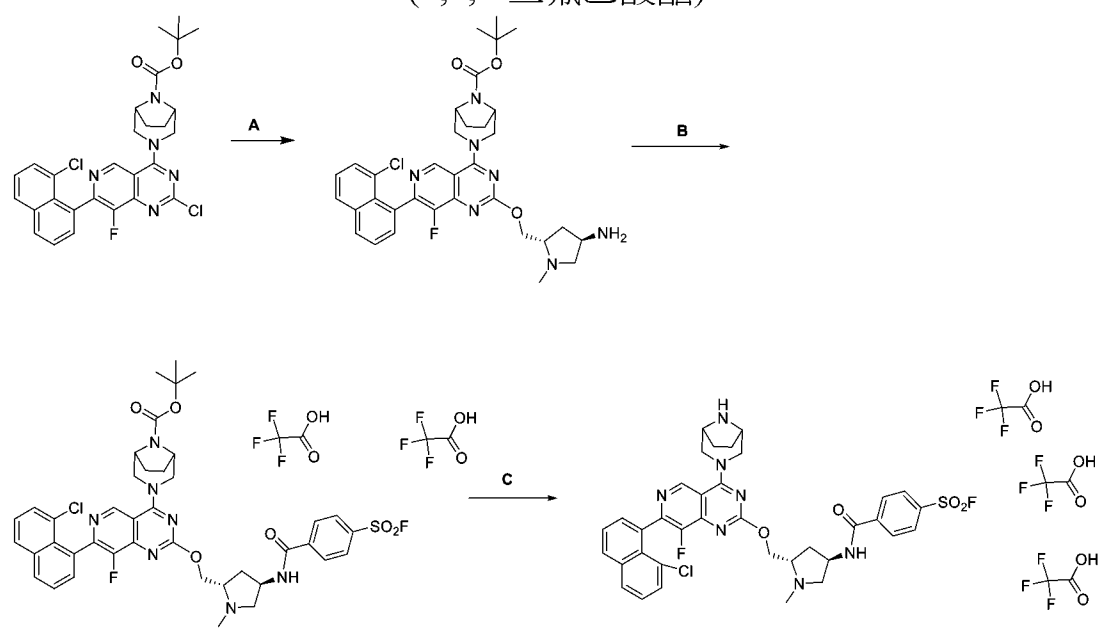
【0544】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(4-(氟磺醯基)-苯甲醯胺基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下，向4-(氟磺醯基)苯甲醯氯 (15 mg , 0.059 mmol) 於DCM (0.98 ml) 中之懸浮液中相繼添加(1R,5S)-3-(2-(2-胺基乙氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (17 mg , 0.029 mmol) 及Et₃N (8 μL , 0.059 mmol)。在0℃下攪拌溶液30分鐘且用NaHCO₃ (飽和溶液) 淬滅。收集有機層，濃縮且用0-100 EtOAc/己烷梯度溶離藉由急驟層析純化。合併所需溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之標題產物 (13 mg , 0.017 mmol , 58%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 765.2 (100%), 767.2 (50%) (M+H, M+3)。

【0545】 步驟C. 4-((2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)胺甲醯基)苯磺醯基氟雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(4-(氟磺醯基)苯甲醯胺基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (13 mg , 0.017mmol) 於DCM (1.0 ml) 中之溶液中添加TFA (1.0 ml)。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於DCM中且轉移至含有己烷之小瓶中。將懸浮液濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之粗標題化合物 (16 mg , 0.018 mmol , 105%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 665.2 (100%), 667.1 (50%) (M+H, M+3)。

實施例165



4-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)胺甲醯基)苯磺醯基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)



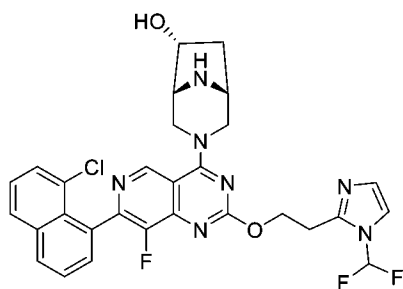
【0546】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在-10℃下，向(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(248 mg, 0.45 mmol)於DMF (4.5 ml)中之溶液中添加NaH (48 mg, 1.2 mmol)，接著添加((2S,4R)-4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (64.1 mg, 0.492 mmol)。在0℃下攪拌混合物15小時。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化混合物。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM/IPA (10:1) 萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈灰白色固體狀之標題產物 (72 mg, 0.11

mmol，25%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 648.3 (100%), 650.3 (50%) (M+H, M+3)。

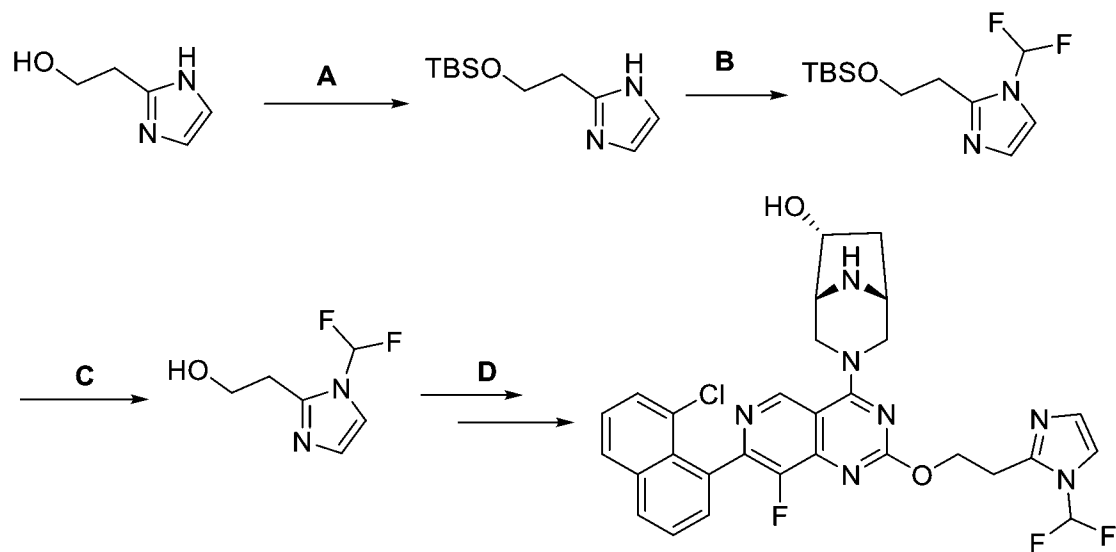
【0547】 步驟B. 雙(2,2,2-三氟乙酸(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(4-(氟磺醯基)苯甲醯胺基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0°C下，向(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（22 mg，0.034 mmol）於DCM（1.1 ml）中之溶液中相繼添加Et₃N（9.5 μL，0.068 mmol）及4-(氟磺醯基)苯甲醯氯（17 mg，0.068 mmol）。在0°C下攪拌混合物0.5小時且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化殘餘物。合併所需溶離份且凍乾，得到呈白色固體狀之所需產物（30 mg，0.028 mmol，83%產率）。

【0548】 步驟C. 4-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)胺甲醯基)苯磺醯基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(4-(氟磺醯基)苯甲醯胺基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（25 mg，0.02354 mmol）於二氯甲烷（0.95 ml，0.024 mmol）中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸（0.47 ml）。在室溫下攪拌溶液0.5小時且濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物（26 mg，0.024 mmol，103%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 734.2 (100%), 736.2 (50%) (M+H, M+3)。

實施例166



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇



【0549】 步驟A：2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-咪唑。向含2-(1H-咪唑-2-基)乙-1-醇(1.00 g, 8.92 mmol)之DMF(10 mL)中添加1H-咪唑(3.04 g, 44.6 mmol)及第三丁基氯二甲基矽烷(1.48 g, 9.81 mmol)。在室溫下攪拌反應物18小時。混合物用EtOAc(50 mL)稀釋且用水及鹽水洗滌。混合物經Na₂SO₄脫水，濃縮且使用0-100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化，得到產物(1.81 g, 7.97 mmol, 89%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 227.1 (M+H)。

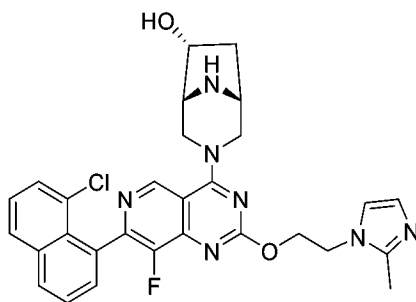
【0550】 步驟B：2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(二氟甲基)-1H-咪唑。向含2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-咪唑(1.00 g, 4.42 mmol)之DMF(20 mL)中添加氫化鈉(0.265 g, 6.63 mmol)。攪拌混合物30分鐘。接著，將氯二氟甲烷(0.420 g, 4.86 mmol)經由反應混合物充氣5分鐘。接著，密封反應物且在50℃下攪拌3小時。混合物用EtOAc(50 mL)稀釋，用水、鹽水洗

滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化物質，得到產物（380 mg，1.37 mmol，32%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 277.1 (M+H)

【0551】 步驟C：2-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇。在 0°C 下，向含2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(二氟甲基)-1H-咪唑 (380 mg，1.37 mmol) 之THF (15 mL) 中添加TBAF (2 ml，2.06 mmol)。移除冷浴且在室溫下攪拌反應物2小時。混合物用EtOAc (50 mL) 稀釋且用水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化物質，得到產物 (180 mg，1.1 mmol，81%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 163.2 (M+H)。

【0552】 步驟D：(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(2-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇。根據實施例32，在步驟B中用2-(1-(二氟甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成 (15 mg，0.024 mmol，65%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 596.2 (M+H)。

實施例167

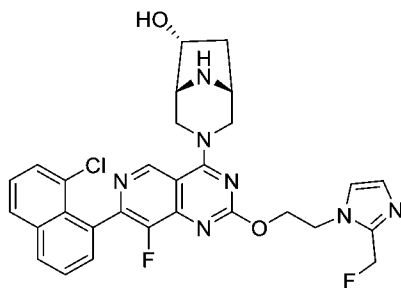


(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇

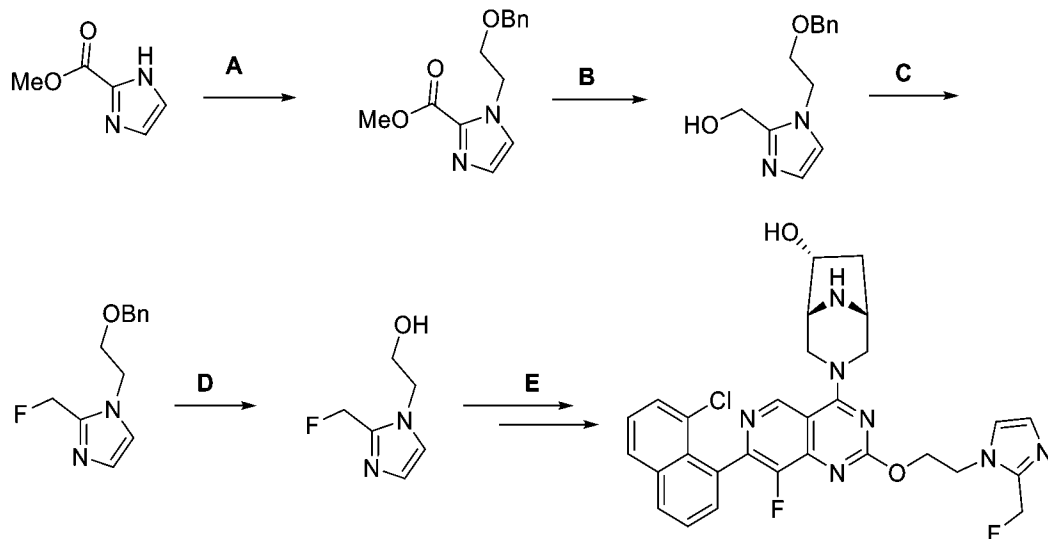
【0553】 根據實施例32，在步驟B中用2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成 (10 mg，0.017 mmol，53%產率)。LCMS (MM-

ES+APCI, Pos): m/z 560.1 (M^+)。

實施例168



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(2-(氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇



【0554】 步驟A：1-(2-(苯甲氧基)乙基)-1H-咪唑-2-甲酸甲酯。向含1H-咪唑-2-甲酸甲酯（2.87 g，22.8 mmol）之DMF（30 mL）中添加 K_2CO_3 （4.72 g，34.1 mmol）及((2-溴乙氧基)甲基)苯（3.96 ml，25.0 mmol）。在80℃下加熱反應物3小時。混合物用EtOAc（200 mL）稀釋，用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化殘餘物，得到產物（3.91 g，15.0 mmol，66%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 261.1 ($M+H$)。

【0555】 步驟B：(1-(2-(苯甲氧基)乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇。向含1-(2-(苯甲氧基)乙基)-1H-咪唑-2-甲酸甲酯（3.8 g，15 mmol）之THF（30 mL）中添加 $LiBH_4$

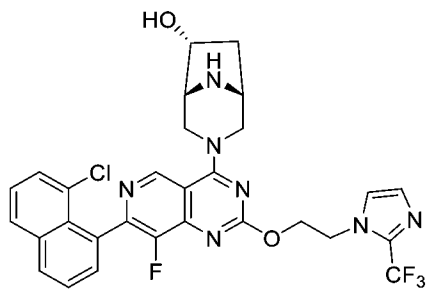
(3.6 ml, 7.3 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。混合用EtOAc (200 mL) 稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮。使用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化殘餘物，得到產物 (2.51 g, 10.77 mmol, 80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 233.1 (M+H)。

【0556】 步驟C：1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(氟甲基)-1H-咪唑。在0°C下，向(1-(2-(苯甲氧基)乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇 (0.200 g, 0.861 mmol) 於MeCN (10 mL) 中之溶液中依序添加三乙胺 (1.07 ml, 7.75 mmol)、1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺醯基氟 (0.464 ml, 2.58 mmol) 及三氫氟化三乙胺 (0.429 ml, 2.58 mmol)。在15分鐘之後移除冷浴且攪拌混合物2小時。接著，反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用EtOAc (3×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (70 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。使用0至100% EtOAc/庚烷作為溶離劑藉由矽膠層析純化殘餘物，得到產物 (101 mg, 0.43 mmol, 50%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 235.1 (M+H)。

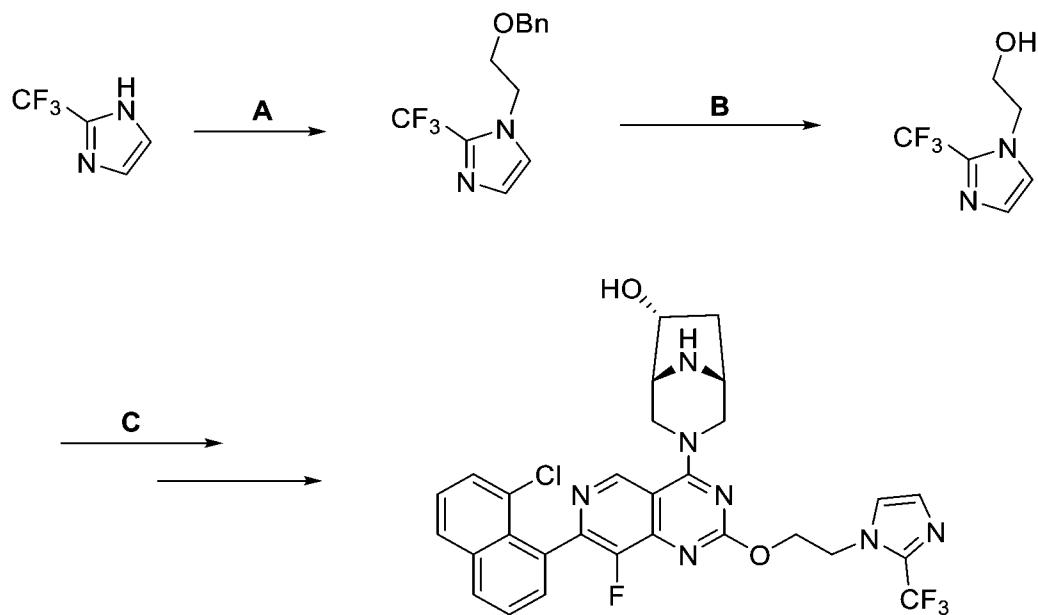
【0557】 步驟D：2-(2-(氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇。向含1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(氟甲基)-1H-咪唑 (100 mg, 0.427 mmol) 之MeOH (10 mL) 中添加Pd(OH)₂/C (65.1 mg, 0.0854 mmol)。反應混合物相繼用N₂及H₂沖洗且在H₂氣球下攪拌16小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH洗滌。接著，濃縮濾液，得到粗產物，其未經進一步純化即用於下一步驟反應中 (60 mg, 0.41 mmol, 99%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 145.1 (M+H)。

【0558】 步驟E：(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(2-(氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇。根據實施例32，在步驟B中用2-(2-(氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成 (10 mg, 0.016 mmol, 37%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 578.2 (M+H)。

實施例169



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇



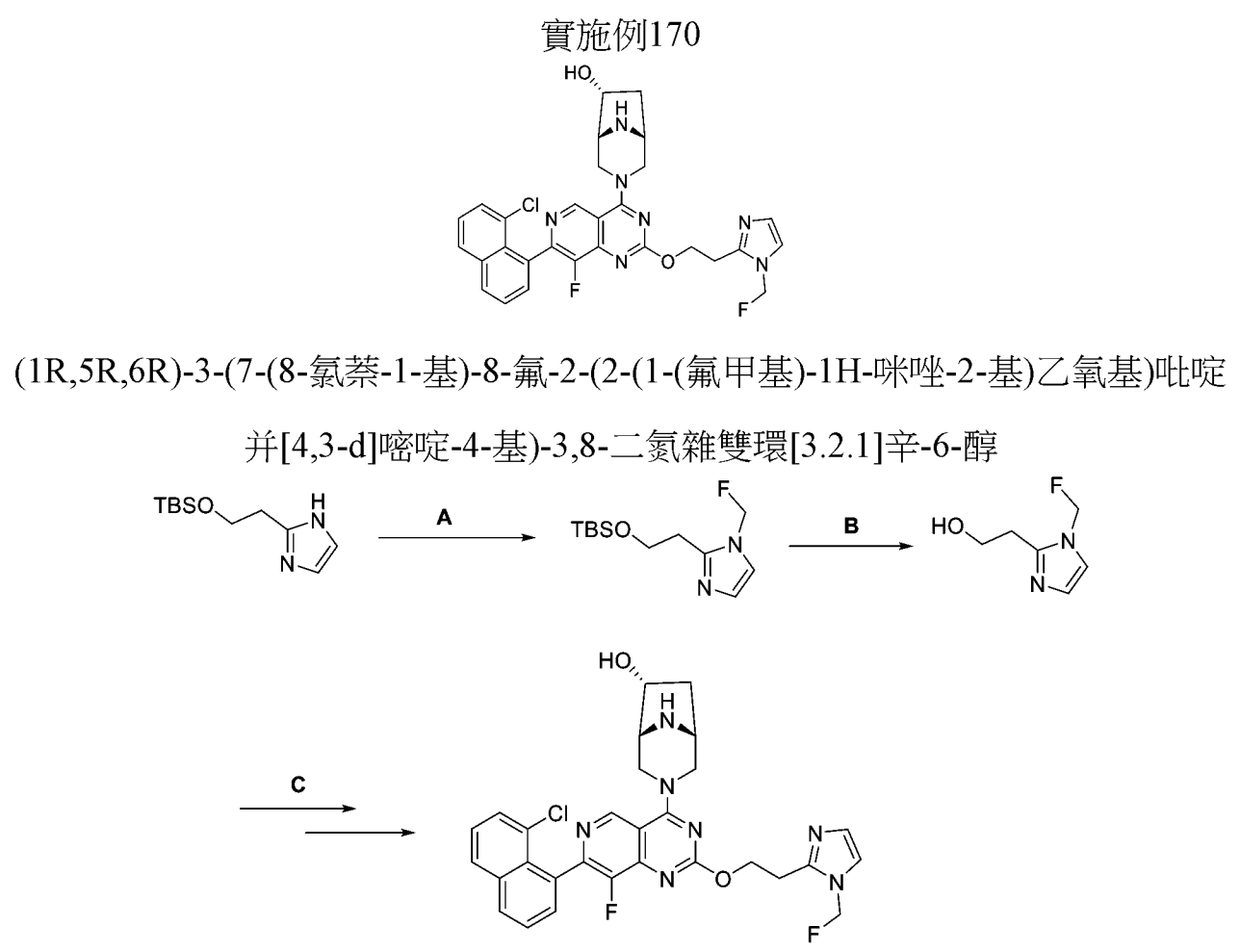
【0559】 步驟A：1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑。向2-(三氟甲基)-1H-咪唑（2 g，14.7 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液中添加K₂CO₃（3.05 g，22.0 mmol）及((2-溴乙氧基)甲基)苯（2.56 ml，16.2 mmol）。在80℃下加熱反應物3小時。混合物用EtOAc（200 mL）稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮。用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化殘餘物，得到產物（3.51 g，12.95 mmol，88%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 271.1 (M⁺)。

【0560】 步驟B：2-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇。向1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑（450 mg，1.67 mmol）於MeOH（20 mL）中之溶液中添加Pd(OH)₂/C（127 mg，0.167 mmol）。反應混合物相繼用N₂及H₂沖洗且在

FCP-063857

H₂氣球下攪拌16小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH洗滌。接著，濃縮濾液，得到粗產物，其未經進一步純化即用於下一步驟反應中（280 mg，1.55 mmol，93%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 181.2 (M+H)。

【0561】 步驟C：(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇.根據實施例32，在步驟B中用2-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成（15 mg，0.023 mmol，77%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 614.2 (M+H)。



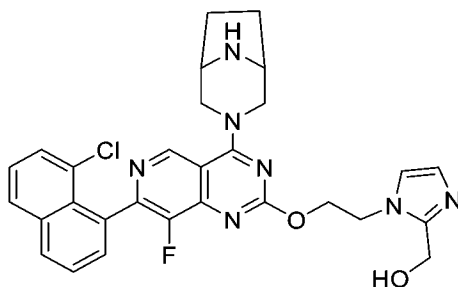
【0562】 步驟A：2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(氟甲基)-1H-咪唑。向2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1H-咪唑（1.00 g，4.42 mmol）

於DMF (20 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (0.265 g, 6.63 mmol)。攪拌混合物30分鐘。接著，將氯氟甲烷 (0.333 g, 4.86 mmol) 經由反應混合物充氣5分鐘。接著，密封反應物且在70°C下攪拌18小時。混合物用EtOAc (50 mL) 稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮。使用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑 (0-100%) 藉由急驟層析純化該物質，得到產物 (650 mg, 2.51 mmol, 57%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 259.2 (M+H)。

【0563】 步驟B：2-(1-(氟甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇。在0°C下，向2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)-1-(氟甲基)-1H-咪唑 (500 mg, 1.93 mmol) 於THF (20 mL) 中之溶液中添加TBAF (1935 µL, 1.93 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時。混合物用EtOAc (50 mL) 稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮。用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化該物質，得到產物 (150 mg, 1.03 mmol, 54%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 145.2 (M+H)。

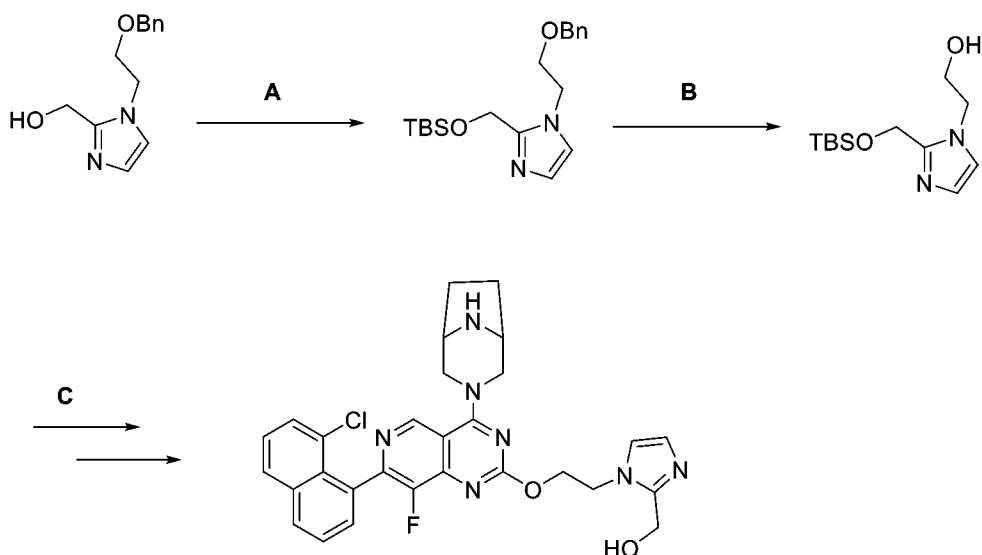
【0564】 步驟C：(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-(氟甲基)-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇。根據實施例32，在步驟B中用2-(1-(氟甲基)-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成 (6 mg, 0.01 mmol, 33%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 578.2 (M+H)。

實施例171



(1-(2-((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇

第280頁，共 864 頁(發明說明書)



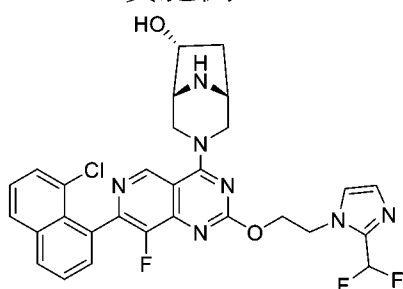
【0565】 步驟A：1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-咪唑。向(1-(2-(苯甲氧基)乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇 (400 mg, 1.72 mmol) 於DMF (3 mL) 中之溶液中添加1H-咪唑 (586 mg, 8.61 mmol) 及第三丁基氯二甲基矽烷 (519 mg, 3.44 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將混合物以EtOAc (20 mL) 稀釋、以水及鹽水洗滌、經Na₂SO₄乾燥並濃縮。使用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化該物質，得到產物 (500 mg, 1.44 mmol, 84%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 347.2 (M+H)。

【0566】 步驟B：2-(2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇。向1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-咪唑 (500 mg, 1.44 mmol) 於MeOH (15 mL) 中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (500 mg, 0.712 mmol)。反應物用N₂及H₂吹掃且在室溫下，在H₂氣球下攪拌隔夜。混合物經矽藻土過濾且用MeOH洗滌矽藻土。濃縮溶液，得到粗產物 (350 mg, 1.36 mmol, 95%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 257.2 (M+H)。

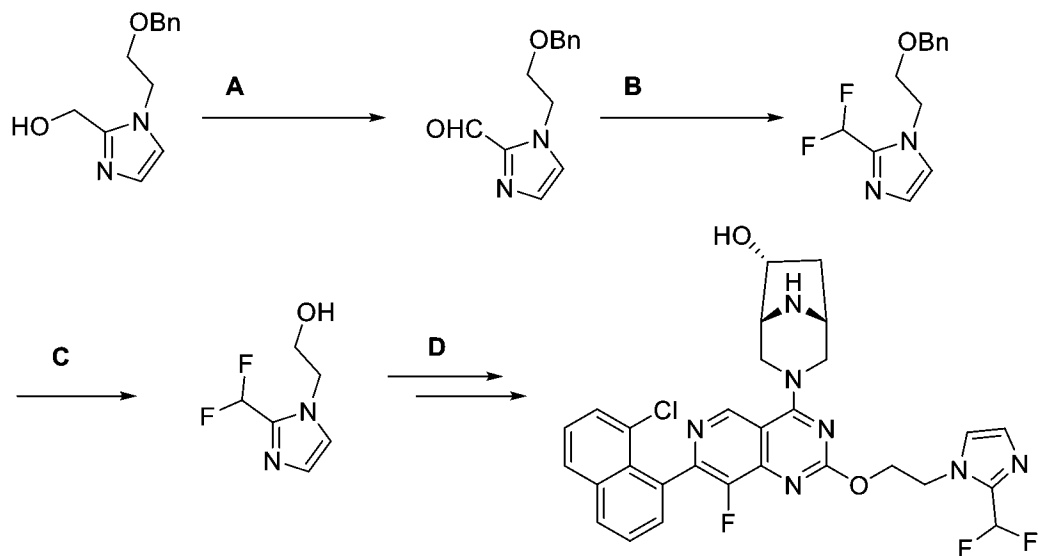
【0567】 步驟C：(1-(2-((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇。根據實施例32，在步驟A中用(1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯且在步驟B中用2-(2-(((第三

丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成 (22 mg, 0.037 mmol, 58%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 560.2 (M+H)。

實施例172



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(2-(2-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇



【0568】 步驟A：1-(2-(苯甲氧基)乙基)-1H-咪唑-2-甲醛。在0℃下，向含(1-(2-(苯甲氧基)乙基)-1H-咪唑-2-基)甲醇 (2.4 g, 10.3 mmol) 之DCM (50 mL) 中逐份添加戴斯-馬丁物質 (Dess-Martin) (6.57 g, 15.5 mmol)。在0℃下攪拌反應物3小時。混合物用水 (50 mL) 稀釋且用DCM (50 mL) 萃取。有機層用水及鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮。用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由急驟層析純化殘餘物，得到產物 (1.61 g, 6.97 mmol, 68%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos):

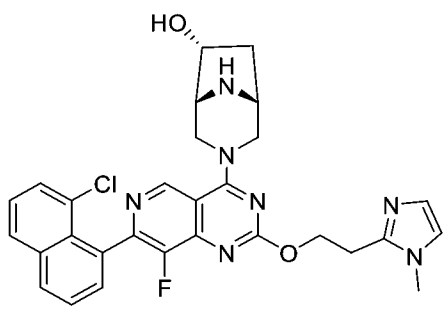
m/z 231.1 (M+H)。

【0569】 步驟B：1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(二氟甲基)-1H-咪唑。在氮氣下，向預先脫水之燒瓶中添加1-(2-(苯甲氧基)乙基)-1H-咪唑-2-甲醛 (620 mg, 2.69 mmol)。添加無水DCM (15 ml)，接著添加脫氧加氟物 (993 μ L, 5.39 mmol) 且最終添加EtOH (2滴)。在室溫下攪拌混合物4小時且接著分配於飽和NaHCO₃ (水溶液) 與DCM之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經MgSO₄脫水且濃縮。用0至100% EtOAc/庚烷作為溶離劑藉由矽膠層析純化殘餘物，得到產物 (320 mg, 1.26 mmol, 47%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 253.1 (M+H)。

【0570】 步驟C：2-(2-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇。向含1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(二氟甲基)-1H-咪唑 (310 mg, 1.23 mmol) 之MeOH (15 mL) 中添加Pd(OH)₂/C (187 mg, 0.246 mmol)。反應混合物用N₂及H₂沖洗且在50 psi H₂下攪拌16小時。混合物經矽藻土過濾且用MeOH洗滌。接著，濃縮濾液，得到粗產物，其未經進一步純化即用於下一步驟反應中 (160 mg, 0.98 mmol, 80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 163.1 (M+H)。

【0571】 步驟D：(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-(2-(2-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇。根據實施例32，在步驟B中用2-(2-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基)乙-1-醇代替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成 (15 mg, 0.024 mmol, 64%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 596.2 (M+H)。

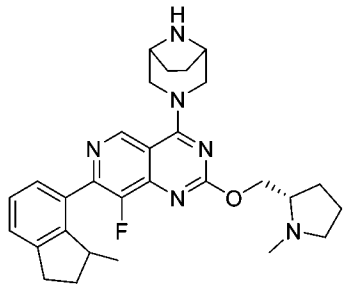
實施例173



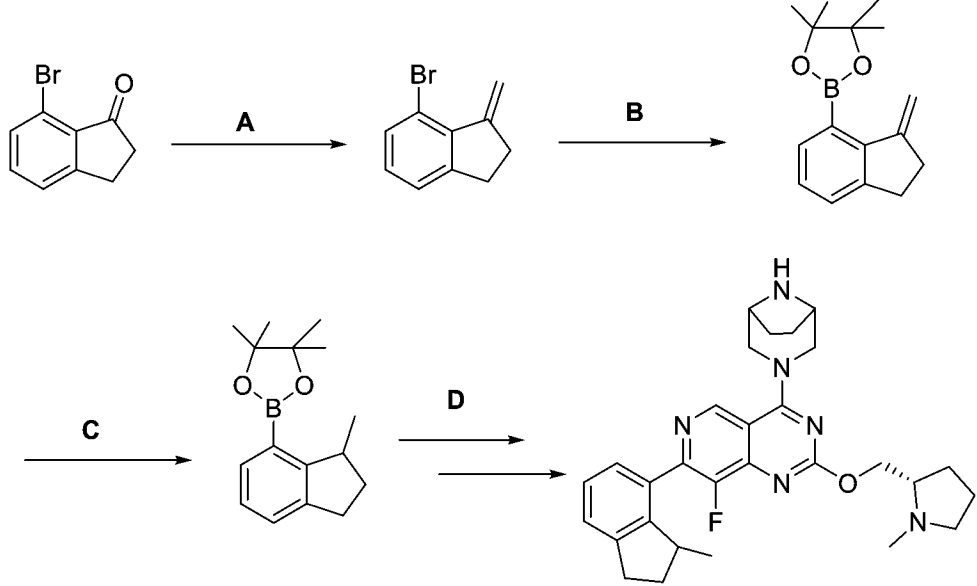
(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并
[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇

【0572】 根據實施例32，在步驟B中用2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇代
替2-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-醇來合成(15 mg，0.024 mmol，64%產率)。LCMS (MM-
ES+APCI, Pos): m/z 560.1 (M+H)。

實施例174



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-2-
(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



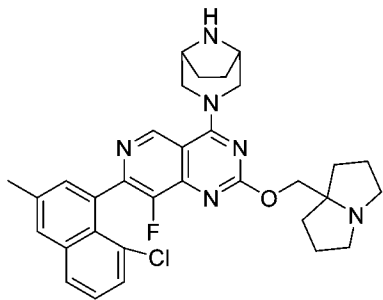
【0573】 步驟A. 7-溴-1-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛。向含溴化甲基聯三苯鎂 (1320 mg, 3.70 mmol) 之THF (30 mL) 中添加2-甲基丙-2-醇鉀 (3600 μ L, 3.70 mmol) 且攪拌反應物一小時。接著，向混合物中添加含7-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-酮 (600 mg, 2.84 mmol) 之THF (10 mL) 中且攪拌反應物3小時。反應物用飽和NH₄Cl溶液淬滅且用Et₂O (2次) 萃取。將合併之有機物脫水 (Na₂SO₄)，濃縮且用0-30% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到7-溴-1-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛 (490 mg, 2.34 mmol, 82%)。

【0574】 步驟B. 4,4,5,5-四甲基-2-(3-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-1,3,2-二氧雜硼烷在-70°C下，向含7-溴-1-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛 (500 mg, 2.39 mmol) 之THF (20 mL) 中添加丁基鋰 (1148 μ L, 2.87 mmol)。在-70°C下攪拌反應物一小時。接著，向混合物中添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (634 μ L, 3.11 mmol) 且移除冷浴。將反應物升溫至室溫且攪拌兩小時。反應物用飽和NH₄Cl溶液淬滅且用Et₂O (2次) 萃取。將合併之有機物脫水 (Na₂SO₄)，濃縮且用0-30% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到4,4,5,5-四甲基-2-(3-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (280 mg, 1.09 mmol, 46%)。

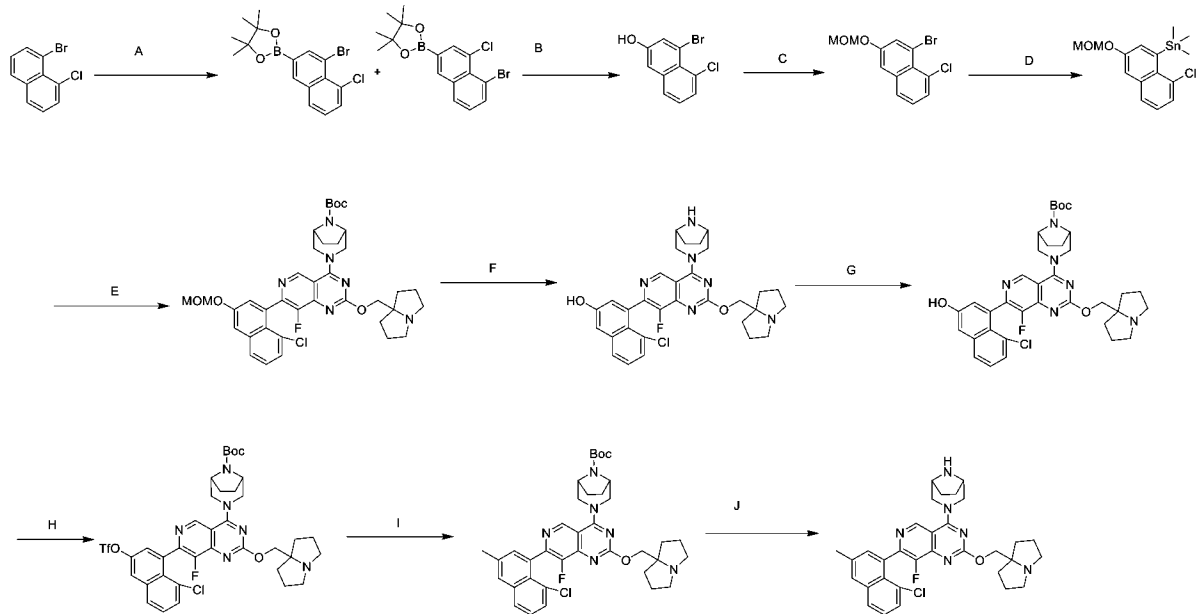
【0575】 步驟C. 4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-1,3,2-二氧雜硼烷向含4,4,5,5-四甲基-2-(3-亞甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (280 mg, 1.09 mmol) 之MeOH (10 mL) 中添加Pd-C (50 mg, 0.0470 mmol)。反應物用N₂及H₂吹掃 (3次) 且接著在H₂氣球下攪拌一小時。接著，用N₂吹掃反應物且經矽藻土過濾。用MeOH洗滌矽藻土。濃縮濾液，得到粗4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (252 mg, 0.98 mmol, 89%)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.81 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.62 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.19 (3H, d, *J* = 7.8 Hz)。

【0576】 用4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替特戊酸4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基酯，根據實施例2步驟C-I合成。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 503.3 (M+H)。

實施例175



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-3-甲基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0577】 步驟A. 2-(4-溴-5-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷及2-(5-溴-4-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷將1-溴-8-氯-萘（1.5 g，6.21 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（2.38 g，18.6 mmol，2.70 ml，3.0當量）、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍（I）二聚體（205 mg，310 μmol，0.05當量）及4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶（100 mg，372 μmol，0.06當量）於

THF (20 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在60℃下攪拌混合物10小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到呈棕色油狀之2-(4-溴-5-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷及2-(5-溴-4-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(總共4.5 g)。

【0578】 步驟B. 4-溴-5-氯萘-2-醇。向2-(4-溴-5-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷及2-(5-溴-4-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(3.5 g, 9.52 mmol, 1.0當量)於H₂O (35 mL)及THF (10 mL)中之溶液中添加AcOH (36.7 g, 611 mmol, 35.0 ml, 64.2當量)及H₂O₂ (20.6 g, 182 mmol, 17.5 ml, 30%純度, 19.1當量)。在10℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用飽和NaHSO₃溶液(30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)純化且藉由SFC(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃H₂O MeOH]；B%：30%-30%，3.4分鐘；950分鐘)及(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm, 5 μm)；移動相：[0.1% NH₃·H₂O MeOH]；B%：35%-35%，2.4分鐘，680分鐘)進一步純化兩次，得到4-溴-5-氯萘-2-醇(1.5 g, 61%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M-1]: 257。

【0579】 步驟C. 1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘。在0℃下，向4-溴-5-氯萘-2-醇(700 mg, 2.72 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加MOMCl (1.7 g, 21.1 mmol, 1.60 ml, 7.77當量)及DIEA (702 mg, 5.44 mmol, 946 μL, 2.0當量)。在10℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1)純化殘餘物，得到1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘(700 mg, 85%產率)。

白色固體。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

【0580】 步驟D. (8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷。將1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘 (2.3 g, 7.63 mmol, 1.0當量)、三甲基(三甲基錫烷基)錫烷 (7.50 g, 22.9 mmol, 4.74 ml, 3.0當量) 及Pd(PPh₃)₄ (881 mg, 762 μ mol, 0.1當量) 於甲苯 (50 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下, 在110°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用水 (30 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1) 純化殘餘物, 得到(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷 (1.5 g, 51%產率)。無色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 0.45 (s, 9H)。

【0581】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷 (867 mg, 2.25 mmol, 3.0當量)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (400 mg, 750 μ mol, 1.0當量)、CuI (42.9 mg, 225 μ mol, 0.3當量)、BINAP (93.4 mg, 150 μ mol, 0.2當量) 及Pd(dppf)Cl₂ (54.9 mg, 75.1 μ mol, 0.1當量) 於甲苯 (10 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下, 在100°C下攪拌混合物8小時。混合物用水 (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉

由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(300 mg, 52%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 719。

【0582】 步驟F. 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇。在10℃下攪拌(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(300 mg, 417 μmol, 1.0當量)於HCl·MeOH(4 M, 3 ml, 28.8當量)中之溶液30分鐘。在真空中濃縮反應混合物，得到4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇(270 mg, 粗物質, 2HCl)。黃色固體。該固體未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS [ESI, M+1]: 575。

【0583】 步驟G. (1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇(270 mg, 416 μmol, 1.0當量, 2HCl)於DCM(5 mL)中之溶液中添加DIEA(269 mg, 2.08 mmol, 362 μL, 5.0當量)及Boc₂O(90.9 mg, 416 μmol, 95 μL, 1.0當量)。在20℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用水(5 mL)稀釋且用DCM(3×5 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(210 mg, 65%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]:

675。

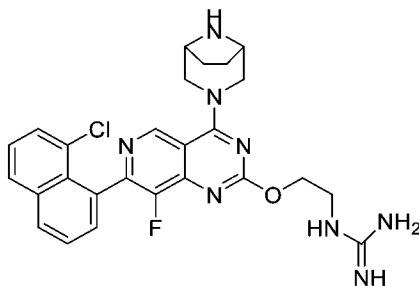
【0584】 步驟H. (1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (70 mg, 103 μ mol, 1.0當量) 於DCM (3 mL) 中之溶液中添加Tf₂O (58.5 mg, 207 μ mol, 34.4 μ L, 2.0當量) 及DIEA (53.6 mg, 414 μ mol, 72.2 μ L, 4.0當量)。在0℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用水 (5 mL) 稀釋且用DCM (3×10 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1) 純化殘餘物, 得到(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (60 mg, 72%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 807。

【0585】 步驟I. (1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-甲基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40 mg, 49.5 μ mol, 1.0當量)、甲基酮酸 (29.7 mg, 495 μ mol, 10.0當量)、Na₂CO₃ (15.7 mg, 148 μ mol, 3.0當量)、Pd(PPh₃)₄ (5.73 mg, 4.96 μ mol, 0.1當量) 於THF (1 mL) 且H₂O (0.3 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次, 且接著在N₂氛圍下, 在60℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用水 (5 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC (SiO₂, DCM:MeOH=5:1) 純化殘餘物, 得到(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-甲基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)

吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(20 mg, 57% 產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 673。

【0586】 步驟J. 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-3-甲基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。向(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-氯-3-甲基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(20 mg, 29.7 μ mol, 1.0當量)於MeCN(150 μ L)中之溶液中添加HCl•二噁烷(4 M, 148 μ L, 1.0當量)。在20 °C下攪拌混合物30分鐘。在真空中濃縮反應混合物且用水(1 mL)稀釋。用飽和NaHCO₃水溶液將混合物調節至約pH 8且用乙酸乙酯(3乙酸乙酯物)萃取。合併之有機層用鹽水(5 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由製備型HPLC(管柱:Waters Xbridge150×25 mm×5 μ m;移動相:[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN;B%:28%-58%,10 min)純化殘餘物,得到4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-3-甲基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(4 mg, 23%產率)。白色固體。¹H NMR(400MHz, 氯仿-*d*) δ = 9.00 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 4.64 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 4.29 (br s, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 4H), 3.25 (br s, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 7H), 1.78 - 1.67 (m, 3H)。LCMS [ESI, M+1]: 573。

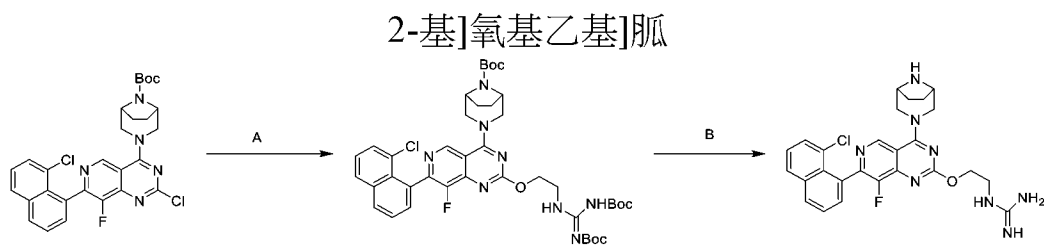
實施例176



1-[2-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-

第291頁, 共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

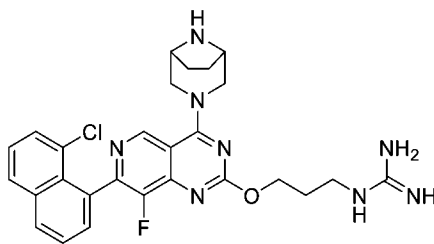


【0587】 步驟A. 3-[2-[2-[[*(Z)*-*N,N'*-雙(第三丁氧基羰基)甲脒基]胺基]乙氧基]-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下，向*N*-[(第三丁氧基羰基胺基)-(2-羥基乙基胺基)亞甲基]胺基甲酸第三丁酯 (123 mg, 406 μmol, 1.5當量) 於THF (3 mL) 中之混合物中添加NaH (21.6 mg, 541 μmol, 60%純度, 2.0當量)。在0℃下攪拌混合物0.5小時之後，添加(1*R*,5*S*)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (150 mg, 271 μmol, 1.0當量)。在N₂下，在0℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在0℃下用H₂O (3 mL) 淬滅混合物。接著，用乙酸乙酯 (6 mL) 及水 (5 mL) 稀釋混合物，接著分離。用乙酸乙酯 (2×5 mL) 萃取水相。接著，合併之有機層用飽和鹽水 (8 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (169 mg, 51%產率)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ = 11.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.69 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 4.69-4.58 (m, 3H), 4.52 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.41 (br d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.81-3.57 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H); LCMS [ESI, *M*+1]: 821。

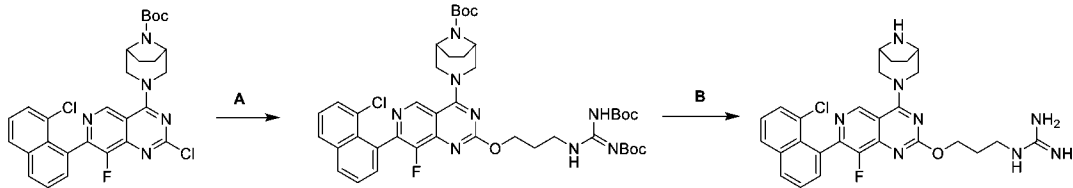
【0588】 步驟B. 1-[2-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基]氧基乙基]胍。在20℃下攪拌3-[2-[2-[[*(Z)*-*N,N'*-雙(第三丁氧基羰基)甲脒基]胺基]乙氧基]-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50.0 mg, 60.9 μmol, 1.0當量) 及

TFA (1 mL) 之混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。接著，用飽和Na₂CO₃溶液將pH值調節至9且添加甲醇 (24 mL)。過濾沈澱之固體且在真空中濃縮濾液。藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150×30 mm×4 μm；移動相：[水 (0.225%甲酸)-ACN]；B%：0%-30%，10 min) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-[2-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基]氧基乙基]胍 (8.72 mg，25%產率，甲酸)；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 9.10 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 4.78 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.15 (br s, 2H), 3.93 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.13-2.00 (m, 4H); LCMS (ESI, *M*/*z*+1, *M*+1): 261, 521。

實施例177



1-[3-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基]氧基丙基]胍



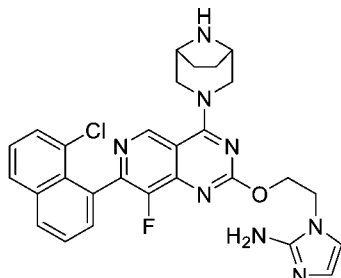
【0589】 步驟A. 3-[2-[3-[[*(Z)*-*N,N'*-雙(第三丁氧基羰基)甲脒基]胺基]丙氧基]-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下，向*N*-[(第三丁氧基羰基胺基)-(3-羥基丙基胺基)亞甲基]胺基甲酸第三丁酯 (85.9 mg，270 μmol，1.5當量) 於THF (2 mL) 中之溶液中添加NaH (14.4 mg，361 μmol，60%純度，2.0當量)。在0℃下攪拌混合物0.5小

時之後，添加(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 180 μ mol, 1.0當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時，用水 (2 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (2 $\times$ 5 mL) 萃取。有機層經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物。收集所需溶離份，用固態NaHCO₃中和，在真空中濃縮以移除MeCN，得到呈粉紅色固體狀之3-[2-[3-[(*Z*)-*N,N'*-雙(第三丁氧基羰基)甲脒基]胺基]丙氧基]-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (140 mg, 92%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.53-11.45 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 1H), 4.66-4.49 (m, 4H), 4.48-4.29 (m, 2H), 3.79-3.57 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

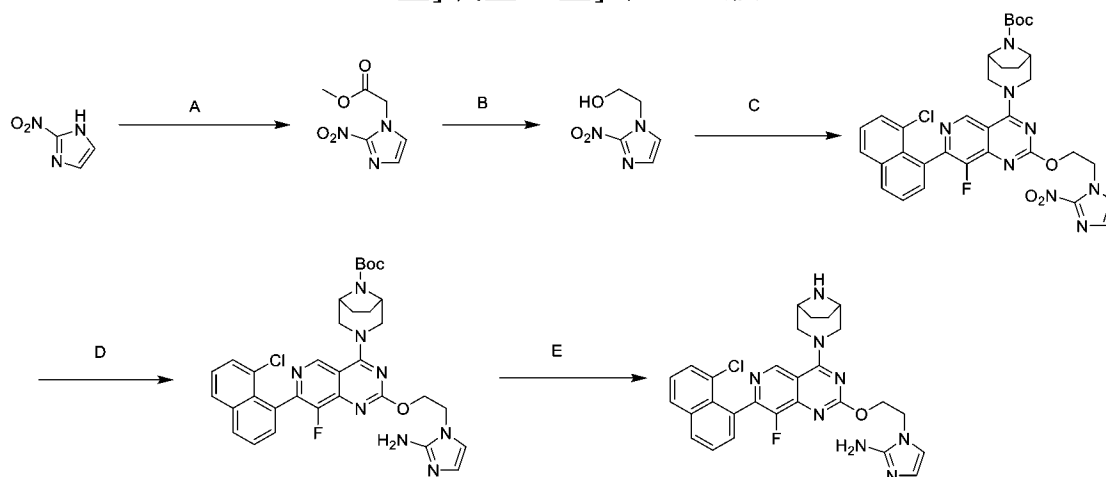
【0590】 步驟B. 1-[3-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基]氧基丙基]胍。在15°C下攪拌3-[2-[3-[(*Z*)-*N,N'*-雙(第三丁氧基羰基)甲脒基]胺基]丙氧基]-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (70 mg, 83.8 μ mol, 1.0當量) 及TFA (191 mg, 1.68 mmol, 124 μ L, 20當量) 之混合物1小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物用MeOH (0.5 mL) 稀釋且用飽和Na₂CO₃溶液 (0.3 mL) 中和。過濾混合物且藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (0.225%甲酸)-ACN]; B%: 4%-34%, 10 min) 純化濾液。收集所需溶離份且凍乾，得到呈黃色固體狀之1-[3-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基]氧基丙基]胍 (23.2 mg, 47%產率, 甲酸)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 12, 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 4.80 (br

d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.15 (br s, 6H); LCMS [ESI, M+1]: 535。

實施例178



1-[2-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基]氧基乙基]咪唑-2-胺



【0591】 步驟A. 2-(2-硝基-1*H*-咪唑-1-基)乙酸甲酯。在90℃下，向2-硝基-1*H*-咪唑（5 g，44.2 mmol，1.0當量）、CH₃ONa（3.58 g，66.3 mmol，1.5當量）於DMF（50 mL）中之溶液中逐滴添加2-氯乙酸甲酯（4.80 g，44.2 mmol，3.90 ml，1.0當量）。在110℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物用水（100 mL）稀釋且用乙酸乙酯（2×80 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（60 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(2-硝基-1*H*-咪唑-1-基)乙酸甲酯（6.7 g，粗物質）。LCMS [ESI, M+1]: 186。

【0592】 步驟B. 2-(2-硝基-1*H*-咪唑-1-基)乙醇。在0℃下，向2-(2-硝基-1*H*-

咪唑-1-基)乙酸甲酯(6.7 g, 粗物質)於乙醇(60 mL)中之溶液中逐份添加 NaBH_4 (6.85 g, 181 mmol)。在 15°C 下攪拌混合物1.5小時。在完成之後,在真空中濃縮混合物。藉由逆相層析(0.1%甲酸)純化殘餘物且凍乾,得到呈黃色固體狀之2-(2-硝基-1*H*-咪唑-1-基)乙醇(1.4 g, 兩個步驟, 20%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.59-4.57 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 2H)。

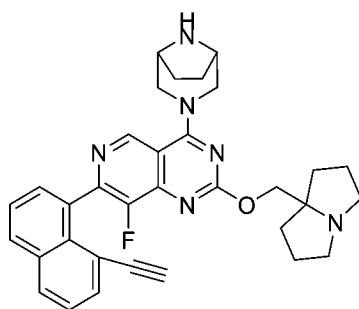
【0593】 步驟C. 3-[7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-[2-(2-硝基咪唑-1-基)乙氧基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在 N_2 下,在 100°C 下攪拌3-[2-氯-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.2 g, 361 μmol , 1.0當量)、2-(2-硝基-1*H*-咪唑-1-基)乙醇(113 mg, 721 μmol , 2.0當量)、BINAP(44.9 mg, 72.1 μmol , 0.2當量)、 Cs_2CO_3 (353 mg, 1.08 mmol, 3.0當量)及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.10 mg, 36.1 μmol , 0.1當量)於甲苯(10 mL)中之混合物5小時。在完成之後,混合物用水(10 mL)稀釋,用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌,經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由逆相層析[水(甲酸, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物,得到3-[7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-[2-(2-硝基咪唑-1-基)乙氧基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(40 mg, 16%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 675。

【0594】 步驟D. 3-[2-[2-(2-胺基咪唑-1-基)乙氧基]-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在 60°C 下攪拌3-[7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-2-[2-(2-硝基咪唑-1-基)乙氧基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(40 mg, 59.3 μmol , 1.0當量)、Fe(33.1 mg, 593 μmol , 10當量)及 NH_4Cl (6.34 mg, 119 μmol , 2.0當量)於EtOH(2.0 mL)中之混合物1小時。在完成之後,過濾混合物,用水(6.0 mL)稀

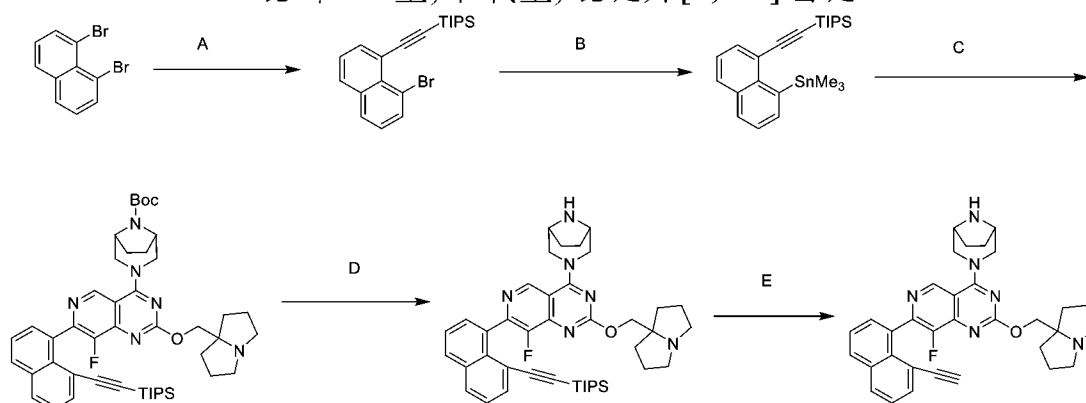
釋且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5.0 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相層析[水(甲酸，0.1%)/乙腈]純化殘餘物，得到呈黃色油狀之3-[2-[2-(2-胺基咪唑-1-基)乙氧基]-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(40 mg，粗物質)。LCMS [ESI, M+1]: 645。

【0595】 步驟E. 1-[2-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]氧基乙基]咪唑-2-胺。在-40℃下，向3-[2-[2-(2-胺基咪唑-1-基)乙氧基]-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(35 mg，粗物質)於二氯甲烷(2.0 mL)中之溶液中添加2,6-LUTIDINE(69.8 mg，651 μmol，75.8 μl)，在-40℃下攪拌混合物10分鐘且添加三氟甲烷磺酸三甲基矽酯(72.4 mg，326 μmol，58.8 μl)。在0℃下攪拌混合物10分鐘。在完成之後，在真空中濃縮混合物。使用製備型HPLC(管柱：Waters Xbridge 150×25×10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：20%-50%，10 min)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之1-[2-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]氧基乙基]咪唑-2-胺(6.63 mg，兩個步驟，20%產率)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 9.06 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 1.6, 18.4 Hz, 2H), 4.73-4.64 (m, 2H), 4.62-4.47 (m, 4H), 4.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 1.83 (br s, 4H)。LCMS [ESI, M+1]: 545。

實施例179



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0596】 步驟A. ((8-溴萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷。在 N_2 下，在 $80^\circ C$ 下攪拌1,8-二溴萘（7 g，24.5 mmol，1.0當量）、乙炔基(三異丙基)矽烷（4.91 g，26.9 mmol，6.04 ml，1.1當量）、CuI（466 mg，2.45 mmol，0.1當量）、 PPh_3 （642 mg，2.45 mmol，0.1當量）及 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ （859 mg，1.22 mmol，0.05當量）於TEA（100 mL）中之混合物3小時。在完成之後，混合物用水（50 mL）稀釋，用乙酸乙酯（ 2×50 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=1/0）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2-(8-溴-1-萘基)乙炔基-三異丙基-矽烷（7 g，74%產率）。 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ = 7.87 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.19 - 1.16 (m, 21H)。

【0597】 步驟B. 三異丙基-[2-(8-三甲基錫烷基-1-萘基)乙炔基]矽烷。在 N_2 下，在 $110^\circ C$ 下攪拌2-(8-溴-1-萘基)乙炔基-三異丙基-矽烷（6.5 g，16.8 mmol，1.0當量）、三甲基(三甲基錫烷基)錫烷（27.5 g，83.9 mmol，17.4 ml，5.0當量）及

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.94 g, 1.68 mmol, 0.1當量) 於甲苯 (100 mL) 中之混合物48小時。在完成之後，用水 (100 mL) 稀釋混合物。用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取混合物。合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析 (SiO_2 ，乙酸乙酯/石油醚=0/1) 純化，且接著藉由逆相層析[水 (甲酸，0.1%) /乙腈]再純化，得到呈無色油狀之三異丙基-[2-(8-三甲基錫烷基-1-萘基)乙炔基]矽烷 (0.65 g, 8%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ = 7.90 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 1.25- 1.18 (m, 21H), 0.54 - 0.44 (m, 9H)。

【0598】 步驟C. (1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯。將(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (250 mg, 469 μmol , 1.0當量)、三異丙基-[2-(8-三甲基錫烷基-1-萘基)乙炔基]矽烷 (331 mg, 703 μmol , 1.5當量)、 CuI (26.8 mg, 140 μmol , 0.3當量)、BINAP (58.4 mg, 93.8 μmol , 0.2當量) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34.3 mg, 46.9 μmol , 0.1當量) 於甲苯 (5 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。在 N_2 氛圍下，在90°C下攪拌混合物8小時。反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析 (SiO_2 ，乙酸乙酯/甲醇=100/1至10/1) 純化且藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸) /乙腈]進一步純化，得到呈黃色固體狀之(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (100 mg, 25%產率)。LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 805。

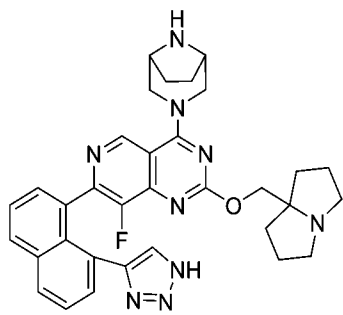
【0599】 步驟D. 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-

1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。
向(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯
(60 mg, 74.5 μmol, 1當量) 於ACN (500 μl) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 372 μl)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。在真空中濃縮反應混合物。用水 (2 mL) 稀釋殘餘物且用飽和NaHCO₃水溶液將pH值調節至約8。用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取混合物。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (50 mg, 95%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 705。

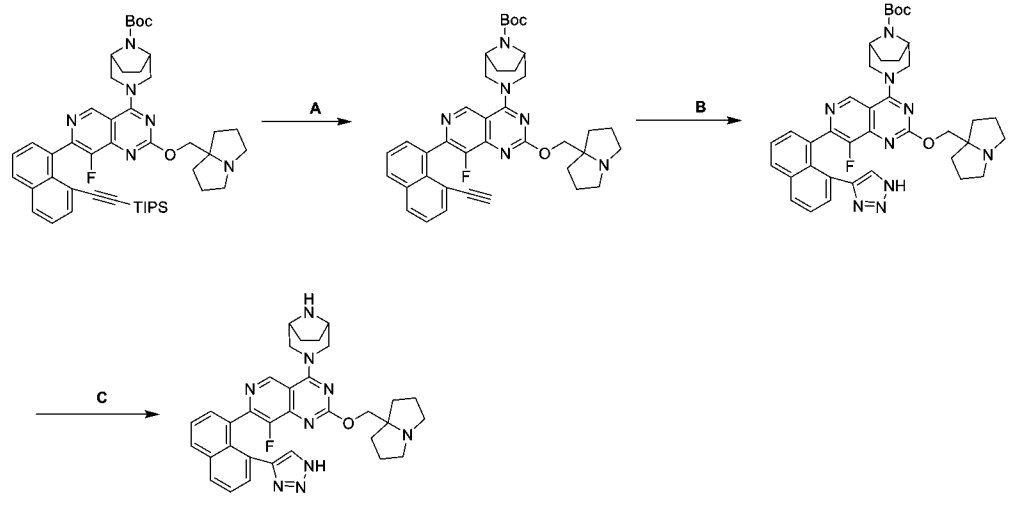
【0600】 步驟E. 4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。在15°C下攪拌4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (45 mg, 63.8 μmol, 1當量) 及CsF (96.9 mg, 638 μmol, 23.5 μL, 10當量) 於DMF (1 mL) 中之混合物3小時。反應混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋且用水 (3×5 mL) 洗滌。合併之有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge 150×25×10 mM NH₄HCO₃)-ACN] ; B% : 28%-58%, 10 min) 純化殘餘物。收集所需溶離份且凍乾，得到呈黃色固體狀之4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (6.17 mg, 17%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.99 (s, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.50 (m, 2H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 4H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.21 - 2.07

(m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 10H); LCMS [ESI, M+1]: 549 。

實施例180



7-(8-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)萘-1-基)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶



【0601】 步驟A. (1*R*,5*S*)-3-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在15℃下攪拌含(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-2-((四氫-1*H*-吡喃-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (30 mg , 37.3 μmol , 1.0當量) 及CsF (28.3 mg , 186 μmol , 5.0當量) 之DMF (1 mL) 3小時。反應混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋且用水 (3×5 mL) 洗滌。有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲

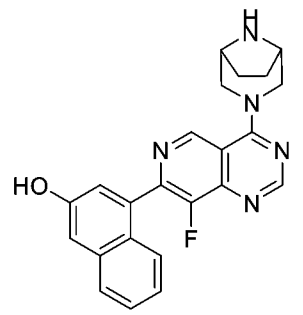
酸第三丁酯(24 mg, 99%產率)且未經純化即用於下一步驟中。LCMS [ESI, M+1]: 649。

【0602】 步驟B. (1*R*,5*S*)-3-(7-(8-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 77.1 μ mol, 1.0當量) 於CHCl₃ (1 mL) 中之溶液中添加六氟磷酸肆(乙腈)銅 (I) (2.87 mg, 7.71 μ mol, 0.1當量) 及*N*-重氮胺基甲酸苯甲酯 (27.3 mg, 154 μ mol, 2.0當量)。在50°C下攪拌混合物2小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex luna C18 150×25×10 μ m; 移動相: [水 (0.1% TFA)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 min) 純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (10 mg, 15%產率, TFA)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ = 8.97 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.22 (m, 5H), 3.89 (br s, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.19 - 3.01 (m, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.74 (m, 6H), 1.53 (s, 9H)。LCMS [ESI, M+1]: 692。

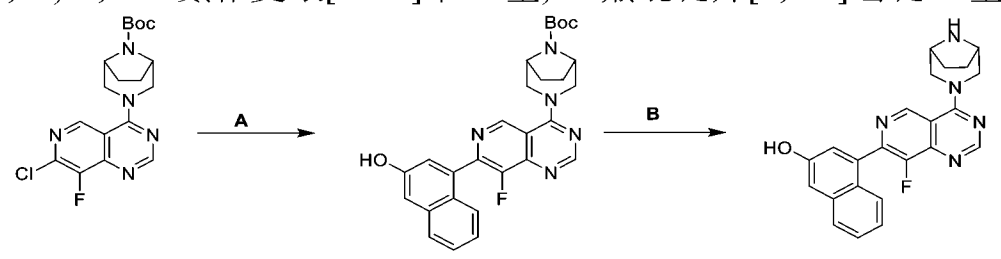
【0603】 步驟C. 7-(8-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)萘-1-基)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。向(1*R*,5*S*)-3-(7-(8-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (10 mg, 12.4 μ mol, 1.0當量, TFA) 於乙腈 (100 μ l) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 100 μ l)。在10°C下攪拌混合物30分鐘。在真空中濃縮反應混合物且用乙腈 (2.0

mL) 稀釋殘餘物。用飽和NaHCO₃水溶液將混合物調節至約pH 7。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA)-ACN]; B%: 12%-42%, 9分鐘) 純化殘餘物, 得到呈灰白色固體之7-(8-(1*H*-1,2,3-三唑-4-基)萘-1-基)-4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (2.73 mg, 36%產率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-*d*₄) δ = 8.87 (s, 1H), 8.2 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.72 - 4.50 (m, 3H), 4.14 - 3.97 (m, 3H), 3.81 - 3.62 (m, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.39 - 2.02 (m, 12H)。LCMS [ESI, M+1]: 592。SFC分析: 管柱: Chiralcel OD-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm; 移動相: 用於CO₂之相A及用於MeOH之相B (0.05% DEA); 梯度溶離: 含40% MeOH (0.05% DEA) 之CO₂; 流動速率: 3 mL/min; 波長: 220 nm; 管柱溫度: 35°C; 背壓: 100巴。

實施例181



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-2-醇



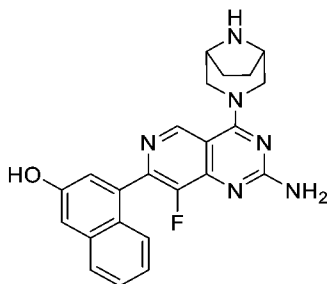
【0604】 步驟A. (1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(200 mg, 508 μmol,

1.0當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇(206 mg, 762 μmol , 1.5當量)及 Cs_2CO_3 (414 mg, 1.27 mmol, 2.5當量)於二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58.7 mg, 50.8 μmol , 0.1當量)。在 100°C 下攪拌混合物3小時。在完成之後,混合物用水(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(40 mL)洗滌,經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由逆相層析(0.1%甲酸)純化殘餘物,得到呈黃色固體狀之(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(180 mg, 71%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.10 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.4, 13.3 Hz, 2H), 7.24 (ddd, J = 1.2, 6.8, 8.4 Hz, 1H), 4.63 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.70 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.66 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 502。

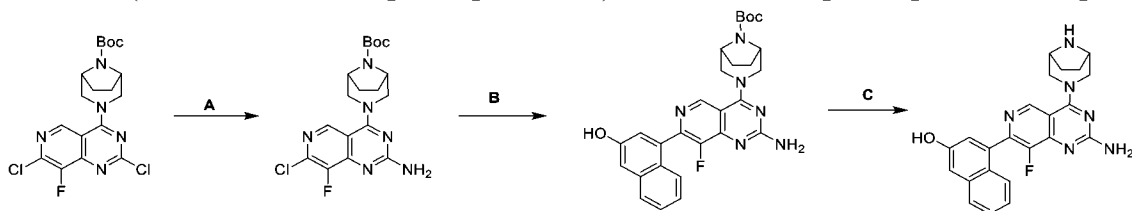
【0605】 步驟B. 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-2-醇。向(1*R*,5*S*)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(160 mg, 319 μmol , 1.0當量)於乙腈(2 mL)中之溶液中逐滴添加HCl/二噁烷(4 M, 1 mL, 12.5當量)。在 15°C 下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮混合物。藉由製備型HPLC(管柱: Shim-pack C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; 移動相: [水(0.225%甲酸)-ACN]; B%: 5%至35%, 10 min)純化殘餘物且凍乾,得到呈灰白色固體狀之4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)萘-2-醇(51.7 mg, 39%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9.39-9.18 (m, 1H), 8.93-8.69 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.90 (br dd, J = 4.0, 13.6 Hz, 2H), 2.11-1.88 (m,

4H)。 LCMS [ESI, M+1]: 402。

實施例182



4-[2-胺基-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]萘-2-醇



【0606】 步驟A. 3-(2-胺基-7-氯-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1*R*,5*S*)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.3 g, 700 μ mol, 1.0當量) 於 *i*-PrOH (1.5 mL) 中之懸浮液中逐滴添加NH₃·H₂O (1.96 g, 14.0 mmol, 2.16 ml, 20當量)。將所得混合物加熱至70°C且在密封管中,在70°C下攪拌6小時。在減壓下移除溶劑。藉由逆相層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物。收集所需溶離份,用固態NaHCO₃中和,在真空中濃縮以移除MeCN且用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮,得到呈黃色固體狀之第三丁基-3-(2-胺基-7-氯-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (100 mg, 34%產率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.62 (s, 1H), 7.48-6.92 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

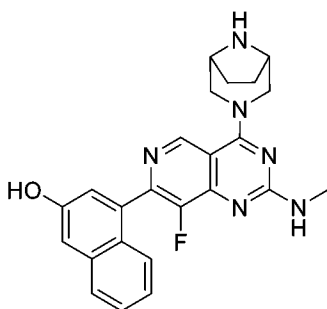
【0607】 步驟B. 3-[2-胺基-8-氟-7-(3-羥基-1-萘基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將第三丁基-3-(2-胺基-7-氯-8-氟

-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (0.09 g, 220 μmol , 1.0當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇 (101 mg, 374 μmol , 1.7當量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25.4 mg, 22.0 μmol , 0.1當量) 及 Cs_2CO_3 (143 mg, 440 μmol , 2.0當量) 於二噁烷 (2 mL) 及 H_2O (0.4 mL) 中之混合物脫氣且接著在 N_2 下加熱至 100°C 保持7小時。過濾混合物，且濾液用水 (3 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2 $\times$ 5 mL) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮。藉由逆相層析[水 (0.1% 甲酸)/乙腈]純化殘餘物。收集所需溶離份，用固態 NaHCO_3 中和，在真空中濃縮以移除 MeCN 且用乙酸乙酯 (2 $\times$ 10 mL) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之3-[2-胺基-8-氟-7-(3-羥基-1-萘基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (102 mg, 77%產率); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.93 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.51-4.34 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

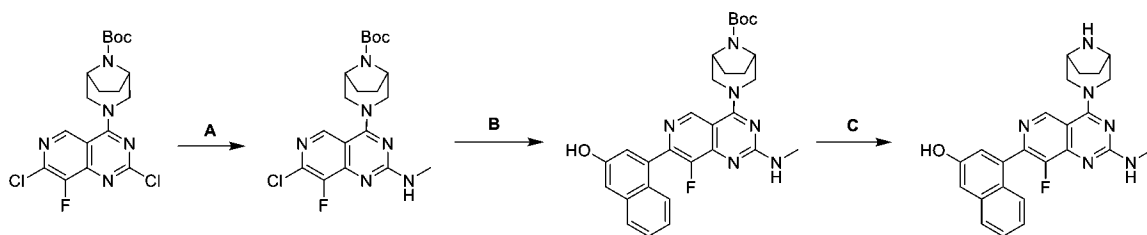
【0608】 步驟C. 4-[2-胺基-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]萘-2-醇。向3-[2-胺基-8-氟-7-(3-羥基-1-萘基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (97 mg, 161 μmol , 1.0當量) 於DCM (90 μl) 中之溶液中添加TFA (276 mg, 2.42 mmol, 179 μL , 15當量)。在 20°C 下攪拌混合物0.5小時且在減壓下移除溶劑。殘餘物用飽和 Na_2CO_3 水溶液 (3 mL) 中和且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 5 mL) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% 甲酸)-ACN]; B%: 1%-26%, 10 min) 純化殘餘物。收集所需溶離份且凍乾，得到4-[2-胺基-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]萘-2-醇 (43.7 mg, 58%產率, 甲酸)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz,

D₂O): δ 8.47 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.67 (br d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 417。

實施例183



4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]萘-2-醇



【0609】 步驟A. 第三丁基-3-[7-氯-8-氟-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯。向(1*R*,5*S*)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.1 g, 233 μ mol, 1.0當量) 於二噁烷 (1.0 mL) 中之溶液中添加甲胺 (2 M於THF中, 1.17 ml, 10當量)。在密封管中, 在15°C下攪拌混合物2小時且在減壓下移除溶劑, 得到呈黃色固體狀之第三丁基-3-[7-氯-8-氟-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (102 mg, 98%產率), 其未經進一步純化即直接用於下一步驟中; LCMS [ESI, M+1]: 423。

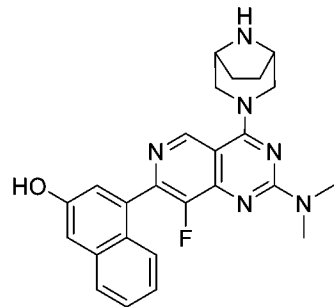
【0610】 步驟B. 3-[8-氟-7-(3-羥基-1-萘基)-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶

-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將第三丁基-3-[7-氯-8-氟-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (75.0 mg, 177 μ mol, 1.0當量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇 (71.9 mg, 266 μ mol, 1.5當量)、Cs₂CO₃ (144 mg, 443 μ mol, 2.5當量) 及Pd(PPh₃)₄ (20.5 mg, 17.8 μ mol, 0.1當量) 於二噁烷 (1.4 mL) 及H₂O (0.14 mL) 中之混合物脫氣且接著在N₂下加熱至90°C保持3小時。在完成之後, 將反應混合物倒入1 mL水中且用乙酸乙酯 (1 mL×2) 萃取。合併之有機相經無水Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由製備型TLC (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 純化粗產物, 得到呈黃色固體狀之3-[8-氟-7-(3-羥基-1-萘基)-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40 mg, 31%產率); R_f = 0.67 (1/1 石油醚/乙酸乙酯); LCMS [ESI, M+1]: 531。

【0611】 步驟C. 4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]萘-2-醇。向3-[8-氟-7-(3-羥基-1-萘基)-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40 mg, 75.4 μ mol, 1.0當量) 於ACN (0.2 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4.0 M, 0.4 ml, 21當量)。在15°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在真空中濃縮混合物。用飽和Na₂CO₃溶液將pH值調節至8。用經混合之混合物 (乙酸乙酯/甲醇=10/1, 1.5 mL×2) 萃取水層。合併之有機相經無水Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge 150×25×10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 min) 純化粗產物。收集所需溶離份且凍乾, 得到呈黃色固體狀之4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(甲基胺基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]萘-2-醇 (12.7 mg, 38%產率); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.70 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 5.96-5.75 (m, 1H), 4.62-4.26 (m, 2H), 3.69-3.46 (m, 4H), 3.02 (br s, 3H), 1.84-1.76 (m, 4H);

LCMS [ESI, M+1]: 431 。

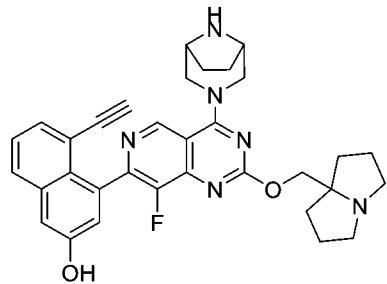
實施例184



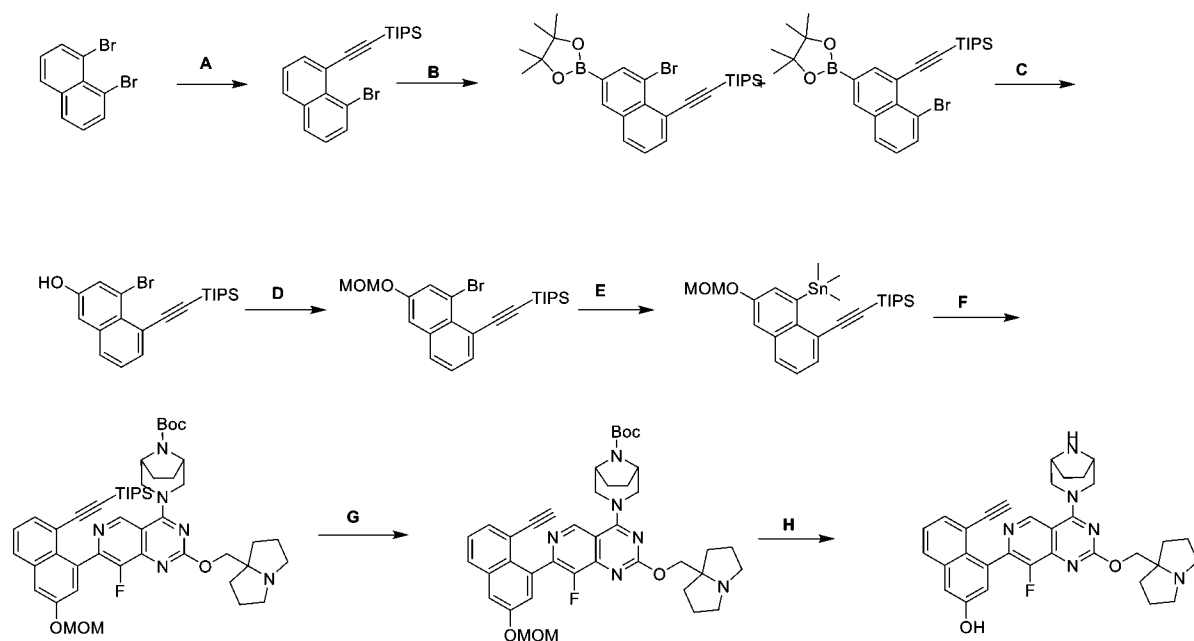
4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(二甲基胺基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基]萘-2-醇

【0612】 用二甲基胺代替甲基胺，根據實施例183合成(15.0 mg，24%產率)，呈白色固體狀；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H), 7.67 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 1.87-1.78 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 445 。

實施例185



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇



【0613】 步驟A. ((8-溴萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷。將乙炔基(三異丙基)矽烷 (25.51 g, 140 mmol, 31.4 ml, 1.0當量)、1,8-二溴萘 (40 g, 140 mmol, 1.0當量)、CuI (2.66 g, 14.0 mmol, 0.1當量)、PPh₃ (3.67 g, 14.0 mmol, 0.1當量)及二氯雙(三苯基磷)鈹(II) (4.91 g, 6.99 mmol, 0.05當量)於TEA (650 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下，在80°C下攪拌混合物3小時。反應混合物用乙酸乙酯 (800 mL) 稀釋且用水 (3×500 mL) 洗滌。有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之溴萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷 (51 g, 94%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 3H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 1.18 - 1.15 (m, 21H)。

【0614】 步驟B. ((8-溴-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷。在手套箱中將溴萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷 (15 g, 38.7 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (12.4 g, 96.8 mmol, 14.0 ml, 2.5當量)、1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍 (I) 二聚體 (2.57 g, 3.87 mmol, 0.1當量)、4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶 (1.25 g, 4.65 mmol, 0.12當量)

於THF (200 mL) 中之混合物脫氣且接著在N₂氛圍下，在60℃下攪拌混合物10小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之((8-溴-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷與[8-溴-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷之混合物 (20 g, 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0615】 步驟C. 4-溴-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-醇。向[8-溴-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷及[8-溴-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷 (20 g, 39.0 mmol, 1.0當量) 於H₂O (150 mL) 及THF (300 mL) 中之溶液中添加H₂O₂ (36.3 g, 320 mmol, 30.8 ml, 30%純度, 8.2當量) 及AcOH (161 g, 2.69 mol, 154 ml, 69當量)。在10℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用飽和NaHSO₃溶液 (100 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。將經合併有機層用鹽水 (200 mL) 洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至3/1) 純化且藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸) /乙腈] 進一步純化。SFC層析展示峰1 (滯留時間: 1.223分鐘) /峰2 (滯留時間: 1.429分鐘) 之比率=66/33。藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm×50 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O IPA]; B%: 25%-25%, 2.7分鐘; 135分鐘) 分離殘餘物，得到呈黃色固體狀之4-溴-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-醇 (峰1, 1.5 g, 9.54%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.73 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.20 - 1.16 (m, 21H)。

【0616】 步驟D. ((8-溴-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷。向4-溴-5-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-2-醇 (1 g, 2.48 mmol, 1.0當量) 於DCM (20 mL) 中之溶液中添加DIEA (961 mg, 7.44 mmol, 1.30 ml, 3.0當量) 及甲氧基

甲基氯 (299 mg, 3.72 mmol, 282 μ L, 1.5當量)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。在完成之後，反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用DCM (3 $\times$ 30 mL) 萃取。將經合併有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之((8-溴-6-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷 (900 mg, 81%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.20 - 1.16 (m, 21H)。

【0617】 步驟E. 三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙炔基)矽烷。將2-[8-溴-6-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷 (1.10 g, 2.46 mmol, 1.0當量)、三甲基(三甲基錫烷基)錫烷 (4.03 g, 12.29 mmol, 2.55 ml, 5當量)、Pd(PPh₃)₄ (284 mg, 246 μ mol, 0.1當量) 於甲苯 (20 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且接著在N₂氛圍下，在110°C下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸) /乙腈]純化殘餘物，得到呈黃色油狀之三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙炔基)矽烷 (300 mg, 23%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.20 - 1.18 (m, 21H), 0.49 (s, 9H)。

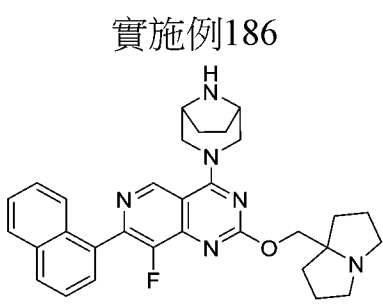
【0618】 步驟F. (1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡啶-7*a*-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯。將(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1*H*-吡啶-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (150 mg, 281.4 μ mol, 1.0當量)、三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙炔基)矽烷 (299 mg, 563 μ mol, 2.0當量)、CuI (16.1 mg,

84.4 μmol ，0.3當量)、BINAP (35.0 mg, 56.3 μmol ，0.2當量)及Pd(dppf)Cl₂ (20.6 mg, 28.1 μmol ，0.1當量)於甲苯(3 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次，且接著在N₂氛圍下，在100℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。將經合併有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，獲得呈黃色固體狀之(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(60 mg, 18.24%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 865。

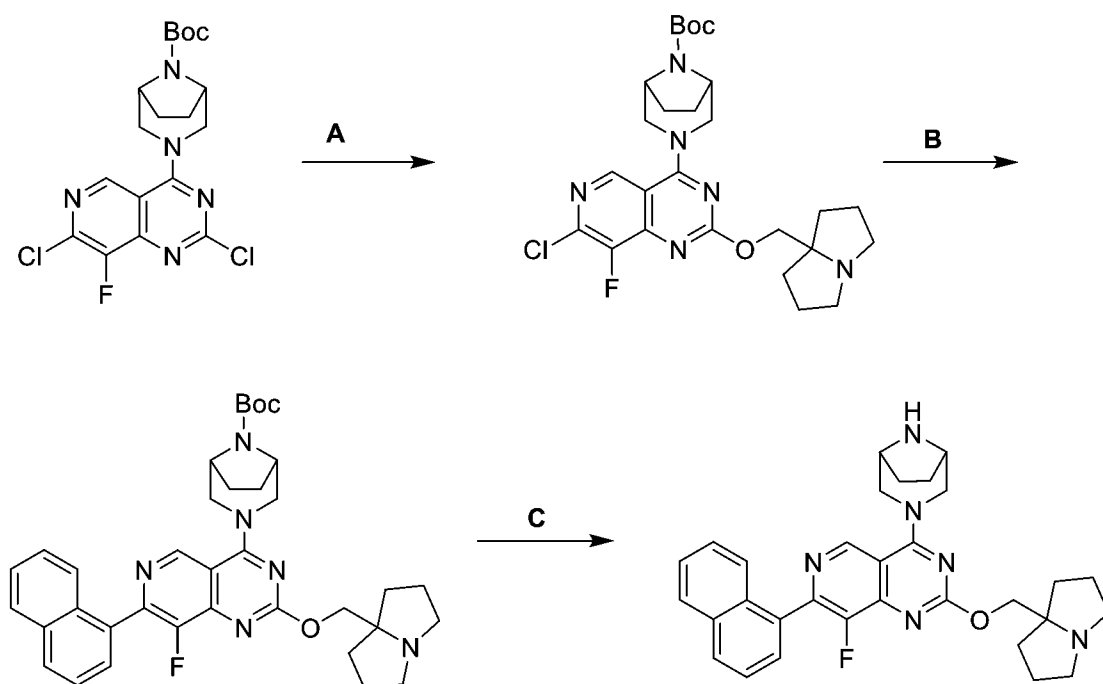
【0619】 步驟G. (1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(7-(8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯。向(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(50.0 mg, 57.8 μmol ，1.0當量)於DMF(1 mL)中之溶液中添加CsF(87.8 mg, 578 μmol ，21.3 μL ，10當量)。在20℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋且用水(3×5 mL)洗滌。合併之有機層用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(30 mg, 72.50%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 709。

【0620】 步驟H. 4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇。在10℃下攪拌(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(50.0 mg, 57.8 μmol ，1.0當量)於DMF(1 mL)中之溶液中添加CsF(87.8 mg, 578 μmol ，21.3 μL ，10當量)。在20℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應混合物用乙酸乙酯(10 mL)稀釋且用水(3×5 mL)洗滌。合併之有機層用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之(1*R*,5*S*)-第三丁基-3-(8-氟-2-((六氫-1*H*-吡吡-7*a*-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(30 mg, 72.50%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 709。

基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (25.0 mg, 35.3 μmol, 1.0當量) 及HCl/MeOH (4 M, 300 μL, 34當量) 之混合物20分鐘。在真空中濃縮反應混合物。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm; 移動相: [水 (0.225%甲酸-ACN); B%: 2%-32%, 10 min) 純化殘餘物。收集所需溶離份且凍乾, 得到呈棕色固體狀之4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇 (2.12 mg, 8.8%產率, 2FA)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 9.09 (s, 1H), 8.49 (br s, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.33 - 1.98 (m, 12H)。 LCMS [ESI, M+1]: 565。



4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(萘-1-基)-2-((四氫-1*H*-吡喃-7*a*(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶



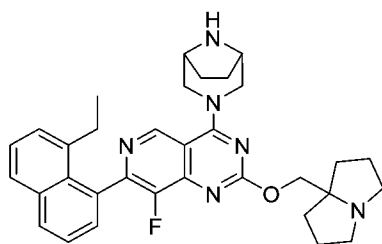
【0621】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (300 mg, 700 μ mol, 1.0當量) 及(四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲醇 (247 mg, 1.75 mmol, 2.5當量) 於二噁烷 (6 mL) 中之混合物中添加DIEA (272 mg, 2.10 mmol, 3.0當量)。在80℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯 (6 mL) 及水 (6 mL) 稀釋且接著分離。用乙酸乙酯 (2×5 mL) 萃取水相且合併之有機層用飽和鹽水 (7 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (甲酸, 0.1%) / 乙腈]純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (245 mg, 65%產率)；LCMS [ESI, M+1]: 533。

【0622】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (215 mg, 403 μ mol, 1.0當量)、1-萘基酮酸 (208 mg, 1.21 mmol, 3.0當量) 及Cs₂CO₃ (394 mg, 1.21

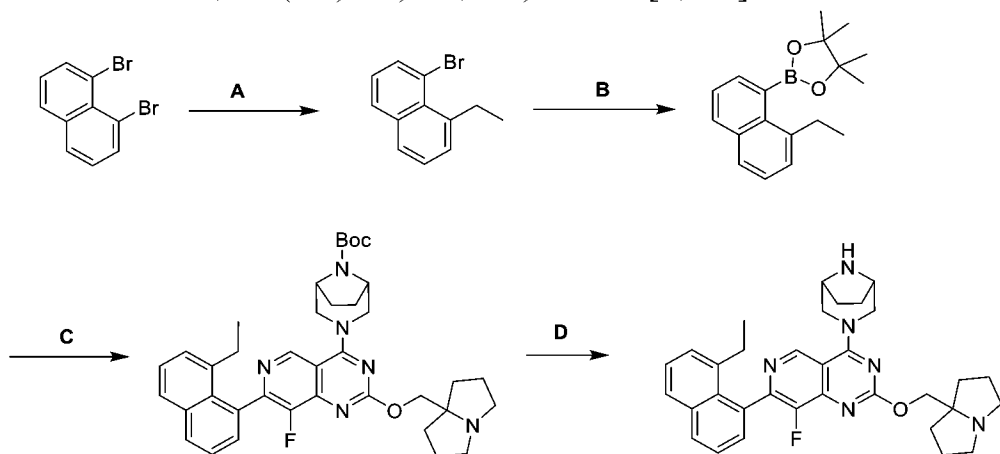
mmol，3.0當量) 於二噁烷 (3 mL) 及H₂O (1 mL) 中之混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (46.6 mg，40.3 μmol，0.10當量)。在90℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，用乙酸乙酯 (6 mL) 及水 (7 mL) 稀釋混合物。用乙酸乙酯 (2×5 mL) 萃取水相，合併之有機層用飽和鹽水 (8 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (甲酸，0.1%) /乙腈]純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (281 mg，82%產率)；LCMS [ESI, M+1]: 625。

【0623】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0℃下，向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (150 mg，175 μmol，1.0當量) 於乙腈 (1.5 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M，3 ml，68當量)。在0℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。接著，用飽和Na₂CO₃溶液將pH值調節至9且混合物用甲醇 (2×6 mL) 洗滌，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge150×25 mm×5 μm；移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：30%-60%，10 min) 純化殘餘物兩次，得到呈白色固體狀之標題化合物 (22.5 mg，24%產率)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.10 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.6, 18.0 Hz, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 4.61 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.72-3.60 (m, 4H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 8H), 1.73-1.64 (m, 2H); LCMS [ESI, M/2+1, M+1]:263, 525。

實施例187



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0624】 步驟A. 1-溴-8-乙基-萘。在 -78°C 下，向1,8-二溴萘（10 g，34.9 mmol，1.0當量）及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （1.79 g，2.45 mmol，0.07當量）於THF（75 mL）中之混合物中添加 ZnEt_2 （1 M，17.5 ml，0.5當量）且在 20°C 下攪拌混合物12小時。將反應混合物在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物用水（50 mL）稀釋且用乙酸乙酯（ 3×50 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（ 2×30 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水且過濾。將濾液在減壓下濃縮至乾燥。在 25°C 下用石油醚（50 mL）濕磨粗產物20分鐘，接著過濾且用石油醚（20 mL）洗滌。將濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由逆相層析（0.1%甲酸條件）純化粗產物，得到1-溴-8-乙基-萘（3.3 g，38%產率）。黃色油； ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ = 7.70 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 3.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【0625】 步驟B. 2-(8-乙基-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷在 N_2 下，在 80°C 下攪拌1-溴-8-乙基-萘（600 mg，2.55 mmol，1.0當量、雙(頻哪醇根

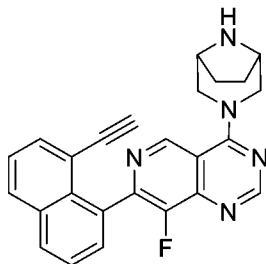
基)二酮 (1.62 g, 6.38 mmol, 2.5當量)、KOAc (1.50 g, 15.3 mmol, 6.0當量)、Pd(dppf)Cl₂ (187 mg, 255 μmol, 0.1當量) 於DMF (12 mL) 中之混合物12小時。混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 及水 (20 mL) 稀釋且分離。有機層用水 (3×15 mL) 及鹽水 (15 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0) 純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之2-(8-乙基-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (450 mg, 60%產率); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.88 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 3.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0626】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (200 mg, 375 μmol, 1.0當量)、2-(8-乙基-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (265 mg, 938 μmol, 2.5當量)、Pd(PPh₃)₄ (43.4 mg, 37.5 μmol, 0.1當量)、Cs₂CO₃ (367 mg, 1.13 mmol, 3.0當量) 於二噁烷 (5.0 mL) 及H₂O (1.0 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下, 在90°C下攪拌混合物10小時。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1) 純化且藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]進一步純化, 得到標題化合物 (40 mg, 15%產率)。黃色固體; LCMS [ESI, M+1]: 653。

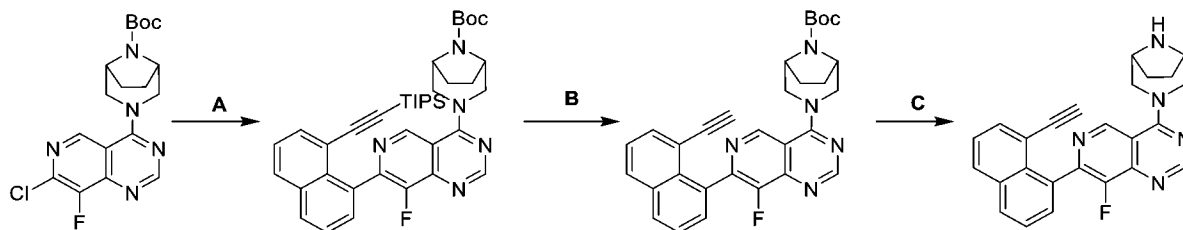
【0627】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下, 向(1R,5S)-3-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (45 mg, 68.9 μmol,

1當量)於乙腈(0.5 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷(4 M, 1.0 mL),在0°C下攪拌混合物30分鐘。濃縮混合物且用水(1.0 mL)稀釋。用飽和NaHCO₃水溶液將混合物之pH值調節至約8且用二氯甲烷(3×5 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮。藉由製備型HPLC(管柱:Waters X bridge 150×25 mm×5 μm;移動相:[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:28%-58%,10 min)純化殘餘物。收集所需溶離份且在真空中濃縮以移除乙腈。將混合物凍乾,得到呈白色固體狀之標題化合物(15.2 mg, 39%產率);¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ = 8.99 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.65 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.72-3.56 (m, 4H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.49-2.33 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 8H), 1.72-1.63 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]: 553。

實施例188



4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶



【0628】 步驟A. 3-[8-氟-7-[8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下,向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

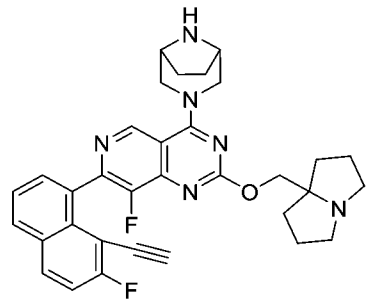
(200 mg, 508 μmol , 1.0當量)、三異丙基((8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙炔基)矽烷(359 mg, 762 μmol , 1.5當量)、CuI (29.0 mg, 152 μmol , 0.30當量)及BINAP (63.2 mg, 102 μmol , 0.20當量)於甲苯(4 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (37.2 mg, 50.8 μmol , 0.10當量)。在95°C下攪拌混合物14小時。在完成之後，過濾混合物。接著，混合物用乙酸乙酯(8 mL)及水(10 mL)稀釋且接著分離。用乙酸乙酯(1×8 mL)萃取水相且有機層用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(Al₂O₃, 石油醚:乙酸乙酯=3/1-0/1)及逆相層析[水(甲酸, 0.1%)/乙腈]純化，得到呈黃色固體狀之3-[8-氟-7-[8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(167 mg, 49%產率); LCMS [ESI, M+1]: 666。

【0629】 步驟B. 3-[7-(8-乙炔基-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向3-[8-氟-7-[8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(130 mg, 195 μmol , 1.0當量)於DMF(2 mL)中之混合物中添加CsF(297 mg, 1.95 mmol, 72.0 μL , 10當量)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，藉由逆相層析[水(甲酸, 0.1%)/乙腈]直接純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之3-[7-(8-乙炔基-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(70 mg, 69%產率); LCMS [ESI, M+1]: 510。

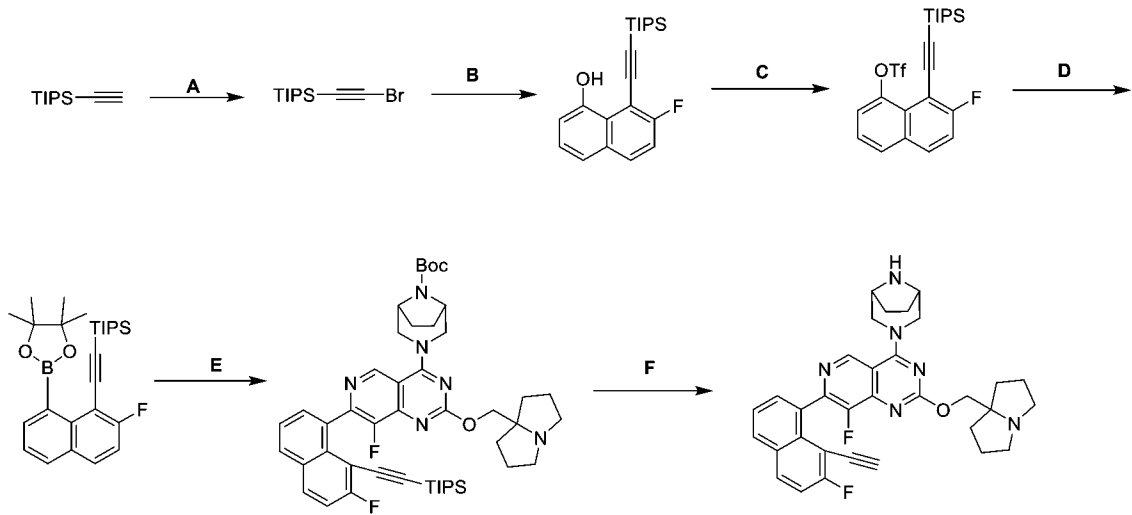
【0630】 步驟C. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。在0°C下，向3-[7-(8-乙炔基-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(70 mg, 137 μmol , 1.0當量)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷(4 M, 2 mL, 58當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。用飽和Na₂CO₃溶液將pH值調節至9且用乙酸乙酯(10 mL)萃取混合物。在真空中濃縮有機層。藉由製備

型HPLC(管柱:Waters Xbridge 150×25 mms Xμm;移動相:[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 18%-48%, 10 min) 純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(35.7 mg, 63% 產率); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.12 (s, 1H), 8.81-8.77 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 4H), 2.49 (s, 1H), 1.86-1.72 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 410。

實施例189



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0631】 步驟A. (溴乙炔基)三異丙基矽烷。向乙炔基三異丙基矽烷 (1.00 g, 5.48 mmol, 1.23 ml, 1.00當量) 於丙酮 (30.0 mL) 中之溶液中相繼添加NBS (1.13 g, 6.36 mmol, 1.16當量) 及硝酸銀 (93.1 mg, 548 μmol, 0.10當量), 且

第321頁, 共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

在25℃下攪拌反應物12小時。接著，將混合物倒入冰中。在使冰融化之後，用石油醚（3×30 mL）萃取水層。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮，得到呈棕色油狀之(溴乙炔基)三異丙基矽烷（1.20 g，84%產率）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-0.83 (m, 21H)。

【0632】 步驟B. 7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇。向(溴乙炔基)三異丙基矽烷（445 mg，1.70 mmol，1.20當量）及7-氟萘-1-醇（230 mg，1.42 mmol，1.00當量）於DCE（4.00 mL）中之溶液中添加碳酸鉀（196 mg，1.42 mmol，1.00當量）、乙酸鈉（23.3 mg，284 μmol，0.20當量）及二氯(對異丙基甲苯)鈦（II）二聚體（217 mg，355 μmol，0.25當量）。在40℃下攪拌混合物12小時。將反應物冷卻至25℃且過濾，且在真空中濃縮濾液，得到殘餘物。藉由製備型TLC（石油醚/乙酸乙酯=10/1）純化殘餘物，得到呈棕色固體狀之7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇（450 mg，93%產率）；LCMS [ESI, 2M+1]: 685.1。

【0633】 步驟C. [7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯。在-40℃下，向7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)萘-1-醇（450 mg，1.31 mmol，1.00當量）隅DCM（5.00 mL）中之溶液中添加DIEA（509 mg，3.94 mmol，687 μL，3.00當量）及三氟甲烷磺酸酐（556 mg，1.97 mmol，325 μL，1.50當量）。在25℃下攪拌混合物0.5小時。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1）純化混合物，得到[7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯（560 mg，90%產率）。黃色油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (dd, *J*=5.6, 9.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 1.22-1.10 (m, 21H)。

【0634】 步驟D. 2-[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷。在氮氣氛圍下，向[7-氟-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯（250 mg，527 μmol，1.00當量）及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-

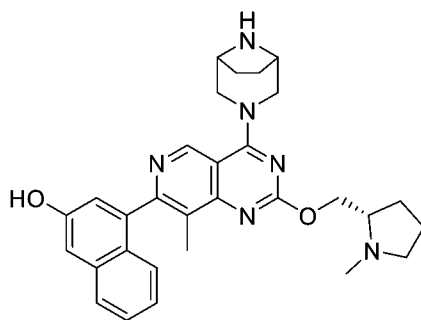
四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (200 mg, 790 μmol , 1.50當量) 於二噁烷 (6.00 mL) 中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (38.5 mg, 52.7 μmol , 0.10當量) 及無水乙酸鉀 (103 mg, 1.05 mmol, 2.00當量)。在氮氣氛圍下，在110°C下攪拌混合物12小時。在真空中濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1) 藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈紅色固體狀之2-[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷 (80.0 mg, 粗物質); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (dd, J =6.0, 9.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J =1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J =6.4 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.52 (dd, J =1.6, 6.8 Hz, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.24-1.21 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 19H)。

【0635】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在氮氣氛圍下，向(1R,5S)-3-(7-氟-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (94.2 mg, 177 μmol , 1.00當量) 及2-[2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基-三異丙基-矽烷 (80.0 mg, 177 μmol , 1.00當量) 於二噁烷 (0.80 mL) 及水 (0.10 mL) 中之溶液中添加Pd(PPh₃)₄ (20.4 mg, 17.7 μmol , 0.10當量)、二氟氫化鉀 (13.8 mg, 177 μmol , 5.83 μL , 1.00當量) 及碳酸鉍 (173 mg, 530 μmol , 3.00當量)。在100°C下攪拌混合物6小時。在真空中濃縮混合物，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, 二氯甲烷/甲醇=10/1) 純化殘餘物，得到呈紅色固體狀之標題化合物 (25.0 mg, 17%產率); LCMS [ESI, M+1]: 823.3。

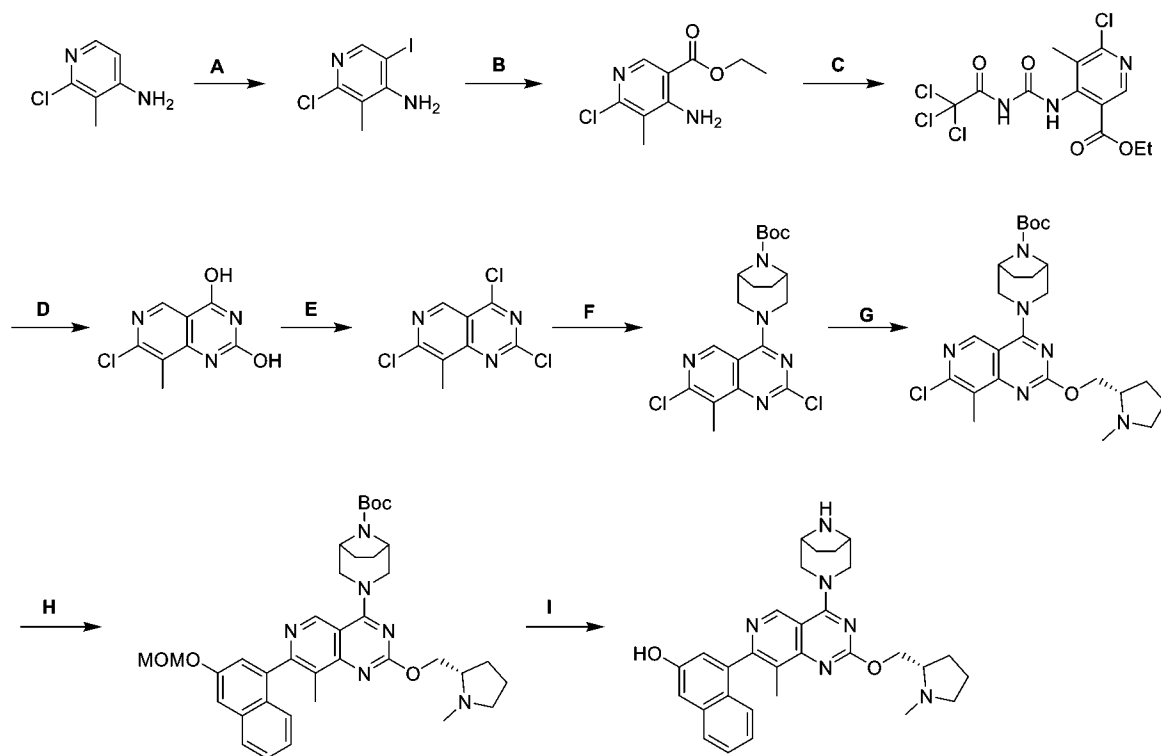
【0636】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-

7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (25.0 mg, 30.3 μmol , 1.00當量) 於DMF (0.50 mL) 中之溶液中添加氟化鉍 (36.9 mg, 243 μmol , 8.96 μL , 8.00當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。將殘餘物倒入水 (1.00 mL) 中且攪拌5分鐘。用乙酸乙酯 (2×3 mL) 萃取水相。合併之有機相用鹽水 (2×3 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且在真空中濃縮, 得到殘餘物。接著, 將殘餘物溶解於乙腈 (0.50 mL) 中且添加HCl•二噁烷 (0.50 mL)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。在真空中濃縮混合物, 得到殘餘物。用氫氧化銨 (1.00 mL) 將所得混合物調節至約pH 8且溶解於DMF (1.00 mL) 中。藉由製備型HPLC (中性條件管柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-58%, 10 min) 純化混合物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (6.00 mg, 34%產率); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.51 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.68 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.61 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 8H), 1.68-1.64 (m, 2H); LCMS [ESI, $M+1$]: 567.2。

實施例190



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇



【0637】 步驟A. 2-氯-5-碘基-3-甲基吡啶-4-胺。向2-氯-3-甲基吡啶-4-胺（1.00 g，7.01 mmol，1.00當量）於乙腈（25.0 mL）中之溶液中添加N-碘丁二醯亞胺（1.89 g，8.42 mmol，1.20當量）。在70℃下攪拌混合物12小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=1:0至1:1）純化殘餘物，得到2-氯-5-碘基-3-甲基吡啶-4-胺（760 mg，2.83 mmol，40%產率）。棕色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 6.25 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

【0638】 步驟B. 乙基-4-胺基-6-氯-5-甲基菸鹼酸酯。在氮氣下，向2-氯-5-碘基-3-甲基吡啶-4-胺（710 mg，2.64 mmol，1.00當量）於乙醇（25.0 mL）中之溶液中添加三乙胺（5.16 g，51.0 mmol，7.10 ml，19.3當量）及Pd(PPh₃)₂Cl₂（186 mg，264 μmol，0.10當量）。懸浮液在真空中脫氣且用一氧化碳吹掃若干次。在80℃下，在一氧化碳（15.0 psi）下攪拌混合物15小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=5:1至2:1）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之乙基-4-胺基-6-氯-5-甲基菸鹼酸酯（453 mg，2.11

mmol，80%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0639】 步驟C. 6-氯-5-甲基-4-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)菸鹼酸乙酯。向乙基-4-胺基-6-氯-5-甲基菸鹼酸酯 (450 mg, 2.10 mmol, 1.00當量) 於THF (5.00 mL) 中之溶液中添加異氰酸2,2,2-三氯乙醯酯 (474 mg, 2.52 mmol, 298 μL, 1.20當量)。在20℃下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用甲基第三丁基醚 (10.0 mL) 濕磨殘餘物，得到呈白色固體狀之6-氯-5-甲基-4-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)菸鹼酸乙酯 (1.00 g, 粗物質)；LCMS [ESI, M+1]: 403.9。

【0640】 步驟D. 7-氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇。向6-氯-5-甲基-4-(3-(2,2,2-三氯乙醯基)脲基)菸鹼酸乙酯 (1.00 g, 2.48 mmol, 1.00當量) 於甲醇 (20.0 mL) 中之溶液中添加氨 (3.1 M, 800 μL, 1.00當量)。在20℃下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之7-氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇 (1.05 g, 粗物質)。

【0641】 步驟E. 2,4,7-三氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶。向7-氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇 (900 mg, 4.25 mmol, 1.00當量) 於氧氯化磷 (16.5 g, 108 mmol, 10.0 ml, 25.3當量) 中之溶液中添加二異丙基乙胺 (1.10 g, 8.51 mmol, 1.48 ml, 2.00當量)。在120℃下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之2,4,7-三氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶 (400 mg, 1.60 mmol, 38%產率, 99%純度)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 2.79 (s, 3H); LCMS [ESI, M+1]: 247.8。

【0642】 步驟F. (1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向2,4,7-三氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶 (300 mg, 1.21 mmol, 1.00當量) 於二氯甲烷 (10.0 mL) 中之溶液中添加N-乙

基-N-異丙基丙-2-胺 (312 mg, 2.41 mmol, 420 μ L, 2.00當量)、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (256 mg, 1.21 mmol, 1.00當量) 及4 Å MS (300 mg)。在-78°C下攪拌混合物0.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=5:1至2:1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (448 mg, 1.06 mmol, 87%產率); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 4.44 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.60 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

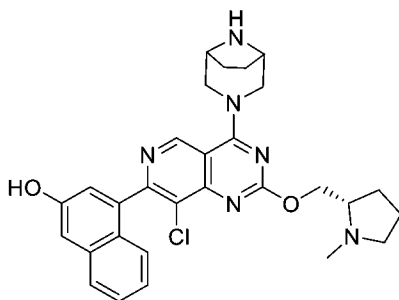
【0643】 步驟G. (1R,5S)-3-(7-氯-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-第三丁基-3-(2,7-二氯-8-甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (290 mg, 683 μ mol, 1.00當量) 於二噁烷 (5.00 mL) 中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (442 mg, 3.42 mmol, 595 μ L, 5.00當量) 及[(2S)-1-甲基吡咯啶-2-基]甲醇 (394 mg, 3.42 mmol, 406 μ L, 5.00當量)。在100°C下攪拌混合物12小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1) 純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之(1R,5S)-第三丁基-3-(7-氯-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (130 mg, 249 μ mol, 36%產率, 96%純度); LCMS [ESI, M+1]: 503.0。

【0644】 步驟H. (1R,5S)-第三丁基-3-(7-(3-羥基萘-1-基)-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (110 mg, 219 μ mol, 1.00當量)、2-[3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (229

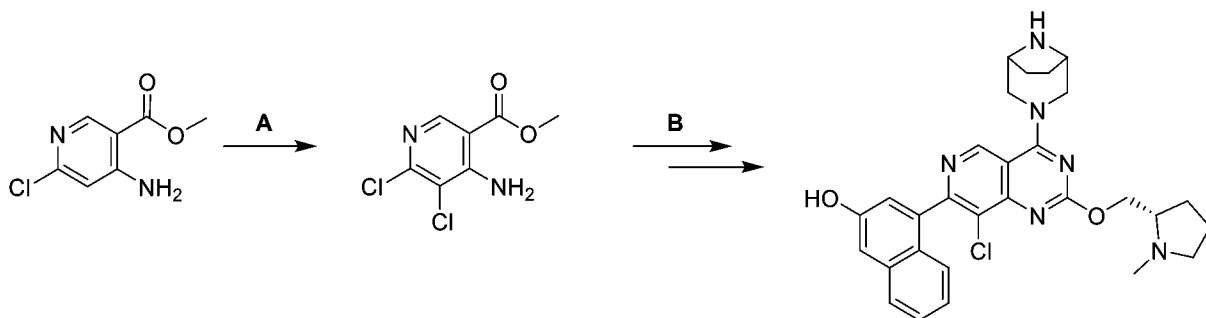
mg, 437 μ mol, 2.00當量)、碳酸鉀 (60.4 mg, 437 μ mol, 2.00當量)、雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鈮 (II) (14.3 mg, 21.9 μ mol, 0.10當量) 於二甲基甲醯胺 (2.00 mL) 中之混合物脫氣且用氮氣吹掃3次。在氮氣氛圍下, 在120°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用水 (10.0 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×10.0 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10.0 mL) 洗滌, 脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=0:1) 純化殘餘物, 得到呈棕色油狀之(1R,5S)-3-(7-(3-羥基萘-1-基)-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (35.0 mg, 48.8 μ mol, 22%產率, 91%純度); LCMS [ESI, M+1]: 655.2。

【0645】 步驟I. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇。向(1R,5S)-第三丁基-3-(7-(3-羥基萘-1-基)-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (15.0 mg, 20.9 μ mol, 1.00當量) 於乙腈 (0.50 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4.00 M, 0.50 ml, 95.6當量)。在25°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物, 得到殘餘物。藉由製備型HPLC (HCl條件及TFA條件) 純化殘餘物, 得到呈黃色膠狀之4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-甲基-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (5.29 mg, 8.17 μ mol, 39%產率, 96%純度, TFA); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (br s, 1H), 9.51-9.46 (m, 1H), 9.27 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 3H), 4.21 (br s, 2H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.97 (br s, 3H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15-1.88 (m, 8H); LCMS [ESI, M+1]: 511.1。

實施例191



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

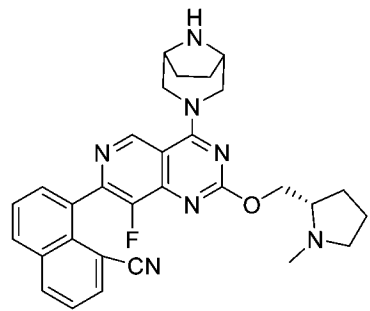


【0646】 步驟A. 4-胺基-5,6-二氯菸鹼酸甲酯。向4-胺基-6-氯-吡啶-3-甲酸甲酯（100 mg，536 μmol ，1.00當量）於乙腈（1.00 mL）中之溶液中添加N-氯丁二醯亞胺（286 mg，2.14 mmol，4.00當量）。在50°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=20:1）純化殘餘物，得到標題化合物（70.0 mg，317 μmol ，59%產率）。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 8.64 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。

【0647】 步驟B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氯-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇。用4-胺基-5,6-二氯菸鹼酸甲酯代替乙基-4-胺基-6-氯-5-甲基菸鹼酸酯，根據實施例190步驟B-I合成，得到呈黃色固體狀之標題化合物（16.1 mg，24.5 μmol ，33%產率，98.4%純度，TFA）。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 3H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.91 (br d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.89-

3.84 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.96 (br s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 6H); LCMS [ESI, M+1]: 531.3.

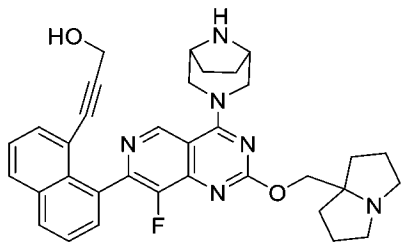
實施例192



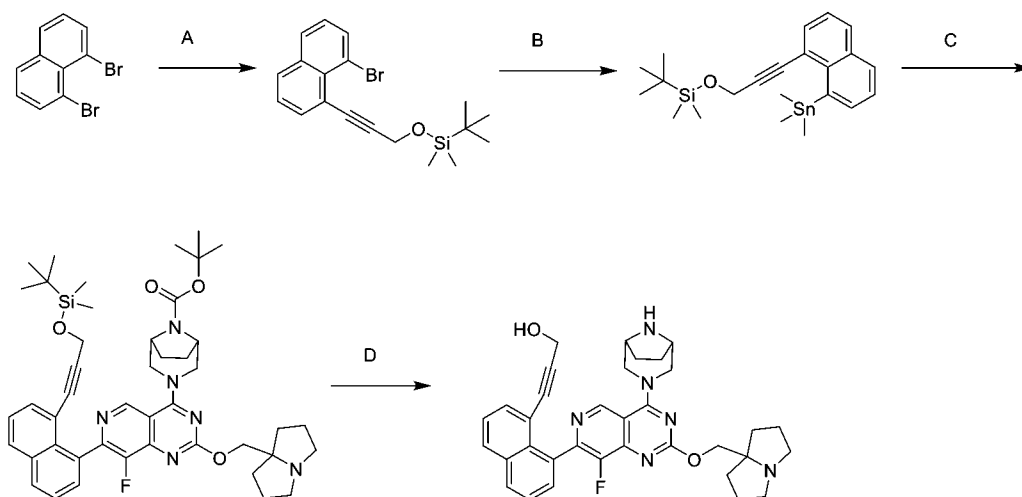
4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基)萘-2-醇

【0648】 在步驟G中用S-脯胺醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘甲腈代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-基)萘-2-醇（15 mg，36%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 524.3 (M+H)。

實施例193



3-(8-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙-2-炔-1-基)萘-2-醇



【0649】 步驟A. ((3-(8-溴萘-1-基)丙-2-炔-1-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷。向1,8-二溴萘 (7.5 g, 26 mmol)、碘化銅 (I) (0.50 g, 2.6 mmol)、三苯基膦 (0.69 g, 2.6 mmol) 及第三丁基二甲基(2-丙炔基氧基)矽烷 (5.4 g, 31 mmol) 之混合物中添加三乙胺 (50 mL) 且反應物用Ar充氣10分鐘，接著添加反-二氯雙(三苯基膦)鈣 (II) (0.92 g, 1.3 mmol) 及碘化銅 (I) (0.50 g, 2.6 mmol)。將反應物加熱至80°C 保持3小時。再添加第三丁基二甲基(2-丙炔基氧基)矽烷 (3 g) 且再攪拌反應物3小時。將反應物倒入水中且用MTBE萃取。分離各層。有機物用水、鹽水洗滌，經MgSO₄脫水且在真空中濃縮。使用己烷作為溶離劑對殘餘物進行層析，得到不純的產物。使用50-->100%ACN/水(具有0.1%甲酸作為調節劑)藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到((3-(8-溴萘-1-基)丙-2-炔-1-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (1.0 g, 2.7 mmol, 10%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm。

【0650】 步驟B. 第三丁基二甲基((3-(8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)丙-2-炔-1-基)氧基)矽烷。在Ar氛圍下，向冷卻至-78°C 之((3-(8-溴萘-1-基)丙-2-炔-1-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (1.0 g, 2.7 mmol) 於THF (30 mL) 中之溶液中添加丁基鋰 (1.2 ml, 2.9 mmol) 且反應物在-78°C 下保持30分鐘，接著添加氯三甲基錫烷 (0.58 g, 2.9 mmol)。將反應物升溫至室溫且攪拌4小時。將反應物倒入水

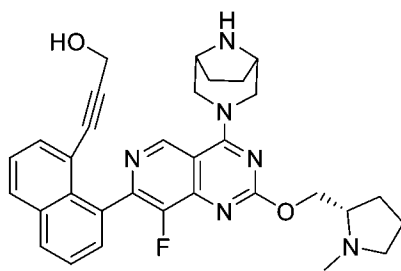
中且用MTBE萃取。分離各層。有機物用鹽水洗滌，經MgSO₄脫水且在真空中濃縮。用80至100% ACN/水（具有0.2%甲酸作為溶離劑）藉由逆相製備型HPLC純化殘餘物，得到所需產物（0.74g，60%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.44 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm。

【0651】 步驟C. 3-(7-(8-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在微波小瓶中，向碘化銅（I）（0.011 g，0.056 mmol）、BINAP（0.023 g，0.038 mmol）、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物（0.015 g，0.019 mmol）、3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.10 g，0.19 mmol）及第三丁基二甲基((3-(8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)丙-2-炔-1-基)氧基)矽烷（0.22 g，0.49 mmol）之混合物中添加甲苯（2 mL）且漿料用Ar充氣10分鐘。將反應物封蓋且加熱至100℃隔夜。將反應物直接裝載至管柱上且相繼用1:1 DCM/EtOAc及0至10% MeOH/DCM（具有0.2% NH₄OH作為調節劑）溶離，得到3-(7-(8-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯（70%純度；0.050 g，0.063 mmol，34%產率）。

【0652】 步驟D. 3-(8-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙-2-炔-1-醇。向3-(7-(8-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.050 g，0.063 mmol）於DCM（1 mL）中之溶液中添加TFA（0.5 mL）且在室溫下攪拌反應物1小時。在真空中濃縮反應物且用0至95% ACN/水（具有0.1% TFA作為調節劑）溶離藉由Gilson純化該物質。合併含有產物之溶離份且分

配於EtOAc與飽和碳酸氫鹽之間。分離各層。有機物用鹽水洗滌，經MgSO₄脫水且在真空中濃縮，得到3-(8-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙-2-炔-1-醇 (0.004 g, 0.0069 mmol, 11%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 579.3 (M+H)。

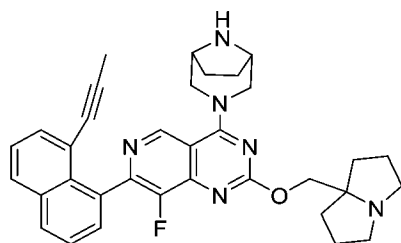
實施例194



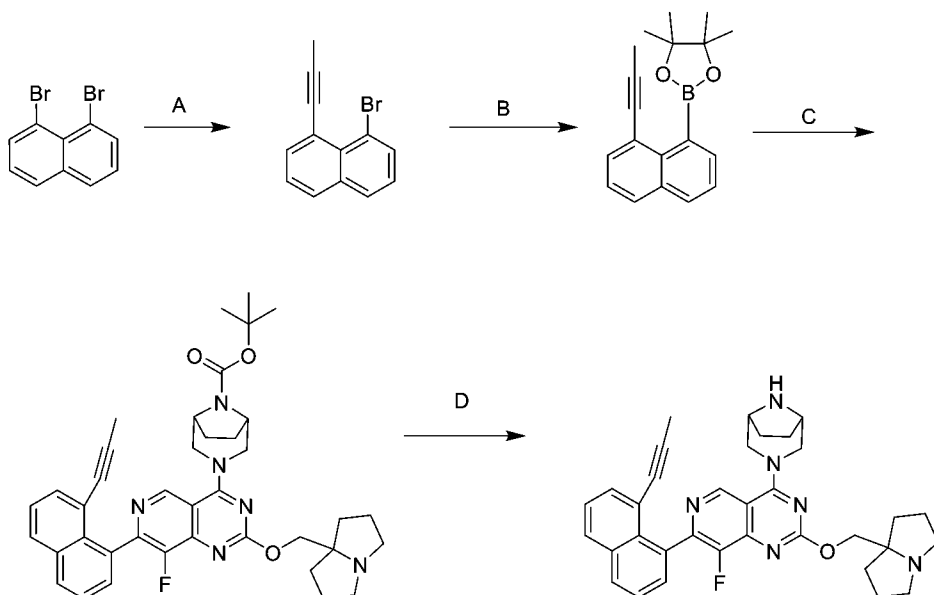
3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙-2-炔-1-醇

【0653】 用3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例193合成，得到標題化合物 (11.4 mg, 31%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 553.3 (M+H)。

實施例195



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0654】 步驟A. 1-溴-8-(丙-1-炔-1-基)萘。向1,8-二溴萘（2.0 g，7.0 mmol）於DMSO（40 mL）中之溶液中添加丁-2-炔酸（0.71 g，8.4 mmol）、1,4-雙(二苯基磷烷基)丁烷（0.30 g，0.70 mmol）、2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呋（3.2 g，21 mmol）及反-二氯雙(三苯基磷)鈰（II）（0.25 g，0.35 mmol）且反應物用Ar充氣10分鐘且加熱至100℃保持1小時。將反應物冷卻且分配於MTBE與水之間，且分離各層。有機物用水、鹽水洗滌，經MgSO₄脫水且在真空中濃縮。使用0至50% DCM/己烷作為溶離劑對殘餘物進行層析，得到1-溴-8-(丙-1-炔-1-基)萘（0.40 g，1.6 mmol，23%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.43 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm。

【0655】 步驟B：4,4,5,5-四甲基-2-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。向冷卻至-78℃之1-溴-8-(丙-1-炔-1-基)萘（0.39 g，1.6 mmol）於THF（15 mL）中之溶液中添加丁基鋰（0.70 mL，1.8 mmol）且在-78℃下攪拌反應混合物20分鐘，接著添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（0.30 g，1.6 mmol）。將反應物升溫至室溫保持1小時。將反應混合物分配於水與MTBE之間且分離各層。有機物用鹽水洗滌，經MgSO₄脫水且在真空中濃縮。使用0至50% DCM/Hex作為溶離劑藉由層析純化該物質，得到4,4,5,5-四甲基-2-(8-(丙-1-炔-1-

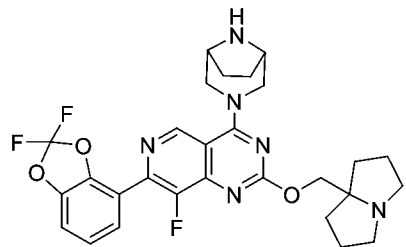
基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (0.30 g, 1.0 mmol, 65%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.44 (s, 12H) ppm。

【0656】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.070 g, 0.13 mmol) 及4,4,5,5-四甲基-2-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (0.12 g, 0.39 mmol) 於二噁烷 (2 mL) 中之漿料中添加K₂CO₃ (2 M, 0.26 ml, 0.53 mmol) 且反應物用Ar充氣10分鐘，接著添加RuPhos Pd G3 (40 mg)。將反應物加熱至90 °C 保持2小時。相繼用1:1 DCM/EtOAc及0至10% MeOH/DCM (具有0.2% NH₄OH 作為調節劑) 溶離，藉由管柱層析直接純化反應混合物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.10 g, 0.15 mmol, 115% 產率)。

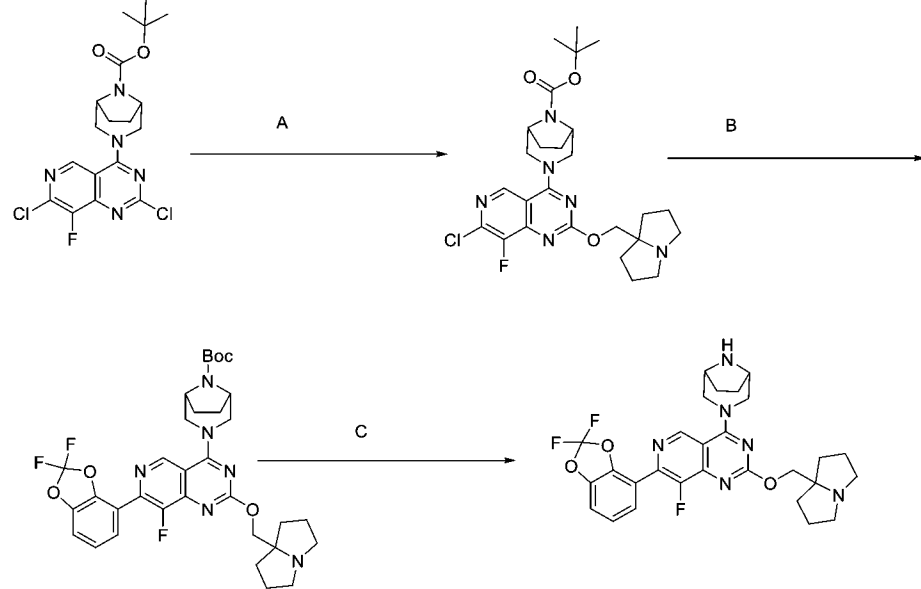
【0657】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (0.050 g, 0.0754 mmol) 於DCM (1 mL) 中之溶液中添加TFA (0.5 mL) 且在室溫下攪拌反應物1小時。在真空中濃縮反應物且用5至95% ACN/水 (具有0.2% TFA作為調節劑) 溶離藉由Gilson逆相製備型HPLC純化該物質。合併含有所需產物之溶離份且分配於EtOAc與飽和NaHCO₃之間。分離各層。有機物用鹽水洗滌，經MgSO₄脫水且在真空中濃縮，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(丙-1-

炔-1-基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.0113 g , 0.0201 mmol , 26.6%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 563.3 (M+H)。

實施例196



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0658】 步驟A：(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，用(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（0.5 g，3.5 mmol）及碳酸銫（2.28 g，7 mmol）處理(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（1 g，2.33 mmol）及1,4-二噁烷（23.3 mL）之混合物。在95℃下攪拌混合物隔夜。混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用0%-10% DCM:MeOH（2%

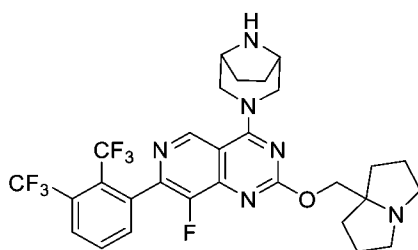
NH₄OH調節劑) 溶離藉由層析純化濃縮物，得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.592 g, 1.11 mmol, 47.6%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.3 (M+H)。

【0659】 步驟B: (1R,5S)-3-(7-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在配備有攪拌棒之壓力容器中，在二噁烷 (1.9 mL) 中混合2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-酮酸 (114 mg, 0.563 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 0.188 mmol) 及碳酸鉀 (2 M水溶液) (0.281 ml, 0.563 mmol)。混合物用氬氣充氣15分鐘且添加RuPhos 鈀環Gen.3 (62.8 mg, 0.075 mmol)。立即封蓋反應物在90℃下攪拌隔夜。將反應物冷卻至室溫且用水及EtOAc稀釋混合物。分離各層。用EtOAc萃取水層3次且合併之有機物經Na₂SO₄脫水，在真空中濃縮且藉由管柱層析 (0%至15% MeOH/DCM (具有2% NH₄OH)) 純化，得到(1R,5S)-3-(7-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (85 mg, 0.13 mmol, 69.2% 產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 655.3 (M+H)。

【0660】 步驟C: 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將(1R,5S)-3-(7-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (85 mg, 0.13 mmol) 溶解於DCM (1.3 mL) 中且用TFA (0.05 ml, 0.65 mmol) 處理。在室溫下攪拌反應物1小時。在真空中濃縮反

應物且藉由製備型HPLC (Gilson, 5至95% ACN (具有0.1% TFA作為調節劑)) 純化。合併含有所需產物之溶離份且分配於DCM與1 M NaOH之間, 且分離各層。合併之有機物用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,2-二氟苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (55.2 mg, 0.1 mmol, 76.7% 產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 555.3 (M+H)。

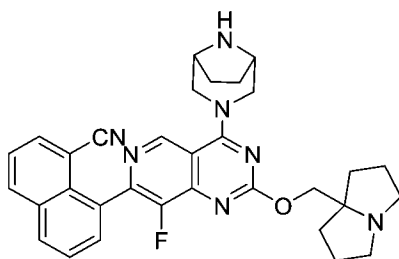
實施例197



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,3-雙(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【0661】 根據實施例196, 在步驟B中用(2,3-雙(三氟甲基)苯基)醯酸代替2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-醯酸來合成, 得到(1R,5S)-3-(7-(2,3-雙(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (39.3 mg, 0.06 mmol, 29.5%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 611.2 (M+H)。

實施例198



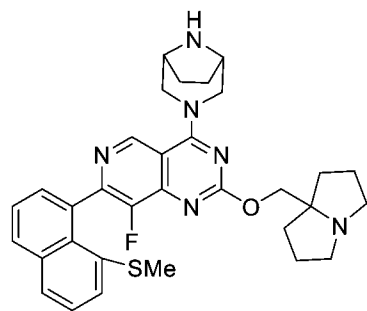
8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)

第338頁, 共 864 頁(發明說明書)

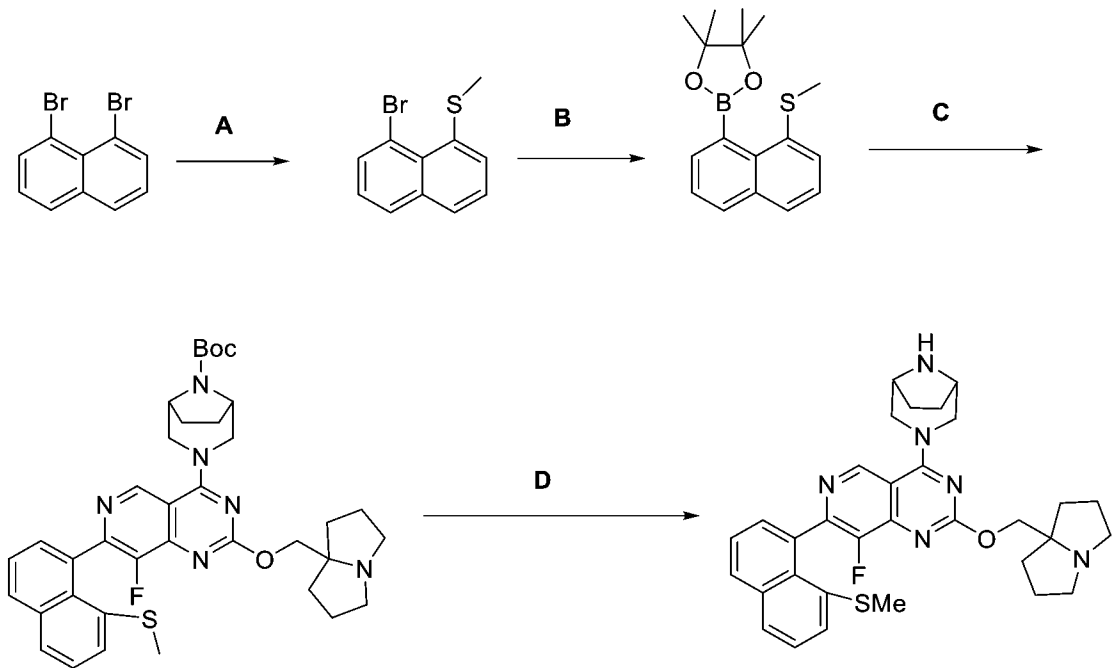
甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈

【0662】 根據實施例196，在步驟B中用8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘甲腈代替2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-酮酸且用甲烷磺酸根基(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈰（II）代替RuPhos鈰環Gen.3來合成，得到8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1-萘甲腈（10.8 mg，0.02 mmol，42.6%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 550.3 (M+H)。

實施例199



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(甲硫基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0663】 步驟A. (8-溴萘-1-基)(甲基)硫烷。在N₂下，向冷卻至-78℃之經攪拌之1,8-二溴萘（500 mg，1.75 mmol）於四氫呋喃（25 mL）中之溶液中逐滴添加丁基鋰（0.77 ml，1.9 mmol）且在-78℃下攪拌溶液30分鐘。逐滴添加二硫二甲烷（0.17 ml，1.9 mmol）且攪拌反應混合物同時升溫至0℃。向反應物中一次性添加六氟磷酸肆(乙腈)銅（I）（749 mg，2.01 mmol）於1:1水-THF（10 mL）中之溶液且在室溫下攪拌反應物1小時。反應物經矽藻土過濾且用MTBE（2×5 mL）洗滌矽藻土。在N₂下將濾液濃縮至約5 mL且分配於水（5 mL）與己烷（20 mL）之間。分離各層。有機相用水及飽和NaHCO₃（各5 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發。使用己烷作為溶離劑在矽膠上對殘餘物進行層析，得到(8-溴萘-1-基)(甲基)硫烷（328 mg，74%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H) ppm。

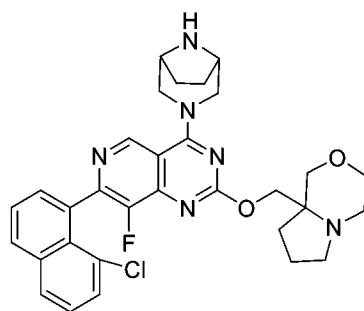
【0664】 步驟B. 4,4,5,5-四甲基-2-(8-(甲硫基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下，向冷卻至-78℃之經攪拌之(8-溴萘-1-基)(甲基)硫烷（200 mg，0.79 mmol）於四氫呋喃（8 mL）中之溶液中逐滴添加丁基鋰（0.35 ml，0.87 mmol）且在-78℃下攪拌溶液30分鐘。逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（176 mg，0.95 mmol）且攪拌反應混合物同時升溫至0℃。用0.5 M NaHCO₃（5 mL）淬滅反應物且用MTBE（20 mL）萃取混合物。分離各層。有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發。使用5至10% EtOAc/己烷作為溶離劑在矽膠上對殘餘物進行層析，得到4,4,5,5-四甲基-2-(8-(甲硫基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（188 mg，79%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.45 (s, 12H) ppm。

【0665】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(甲硫基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-

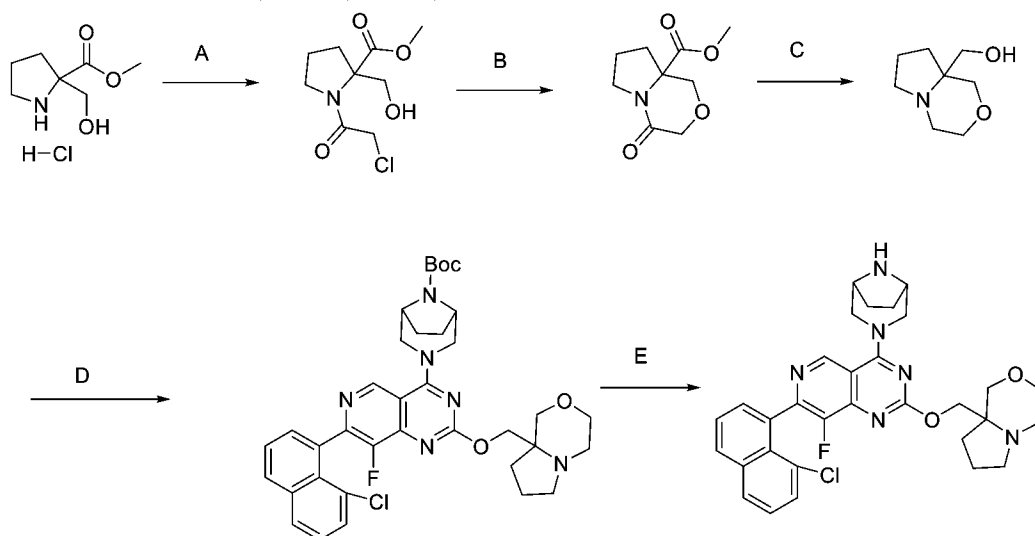
7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 0.094 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(8-(甲硫基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (42 mg, 0.14 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0.0094 mmol) 於1,4-二噁烷 (1 mL) 中之混合物中添加2 M Na₂CO₃ (0.14 ml, 0.28 mmol) 且將混合物脫氣。將混合物封蓋且在60°C下攪拌隔夜，且接著在90°C下攪拌4小時。將混合物冷卻且分配於水 (5 mL) 與EtOAc (10 mL) 之間。分離各層。有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發。殘餘物在1:1 MeOH-H₂O (具有約1% TFA) (2 mL) 中漿化且分離，且用1:1 MeOH-H₂O (具有約1% TFA) (1 mL) 萃取殘餘油。過濾合併之水相且使用5-95% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑) 藉由逆相製備型HPLC進行層析。將純淨的溶離份游離鹼化且用DCM (2×10 mL) 萃取。有機相經Na₂CO₃脫水，過濾且在真空中蒸發，，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(甲硫基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (4.0 mg, 6.3%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 671.3 [M+H]。

【0666】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(甲硫基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。使用(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(甲硫基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例1步驟G去保護來合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(甲硫基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (3.28 mg, 96%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571.3 [M+H]。

實施例200



8a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]喹啉



【0667】 步驟A. 1-(2-氯乙醯基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯。向2-(羥基甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯鹽酸鹽（978 mg，5.00 mmol）及二氯甲烷（50 mL）之混合物中添加三乙胺（1.74 ml，12.5 mmol）且攪拌反應物直至晶體溶解。將混合物冷卻至0°C且逐滴添加2-氯乙醯氯（0.44 ml，5.5 mmol）。將混合物升溫至室溫，攪拌2小時且接著回流1小時。在真空中蒸發混合物且用4至20% MeOH/DCM作為溶離劑在矽膠對殘餘物進行層析，得到1-(2-氯乙醯基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 236.1 [M+H]。

【0668】 步驟B. 4-側氧基四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]喹啉-8a(6H)-甲酸甲酯。向經攪拌之1-(2-氯乙醯基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（830 mg，3.52 mmol）於2-甲基丙-2-醇（18 mL）中之溶液中添加若干份2-甲基丙-2-醇鉀（0.44 g，3.9 mmol）且在室溫下攪拌反應混合物3小時。添加水及EtOAc（各5 mL）。

在真空中濃縮有機物且過濾水層。在N₂下蒸發濾液，用H₃PO₄酸化至pH 2，用NaCl進行飽和化且用10% MeOH/DCM (3×20 mL) 萃取。合併之有機相經Na₂SO₄脫水，在真空中蒸發且使用60至100% EtOAc/己烷作為溶離劑在矽膠上層析，得到4-側氧基四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡-8a(6H)-甲酸甲酯(528 mg, 75%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 200.2 [M+H]。

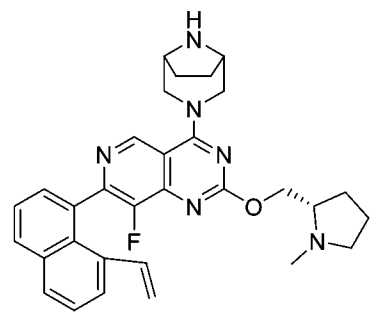
【0669】 步驟C. (四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡-8a(6H)-基)甲醇。在N₂氛圍下，向經攪拌及回流之LiAlH₄ (402 mg, 10.6 mmol) 及乙醚 (53 mL) 之混合物中逐滴添加4-側氧基四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡-8a(6H)-甲酸甲酯 (528 mg, 2.65 mmol) 於乙醚中之溶液。在回流下攪拌反應物2小時，接著在室溫下攪拌隔夜。用H₂O及NaOH淬滅反應物，且過濾漿料。用KOH使水層飽和且分離各層。醚層經KOH脫水，過濾且在N₂下濃縮。將粗物質溶解於甲醇 (5 mL) 中且添加二羥基鋁/碳 (20%, 372 mg)。將反應混合物脫氣且在氫氣氛圍下攪拌3小時。漿料經矽藻土過濾，在真空中濃縮。用4至8% MeOH/DCM (具有10% NH₄OH作為添加劑) 在矽膠上對殘餘物進行層析，得到(四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡-8a(6H)-基)甲醇 (0.15 g, 36%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 158.2 [M+H]。

【0670】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡-8a(6H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。使用(四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡-8a(6H)-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H合成，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡-8a(6H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (37 mg, 61%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 675.3 [M+H]。

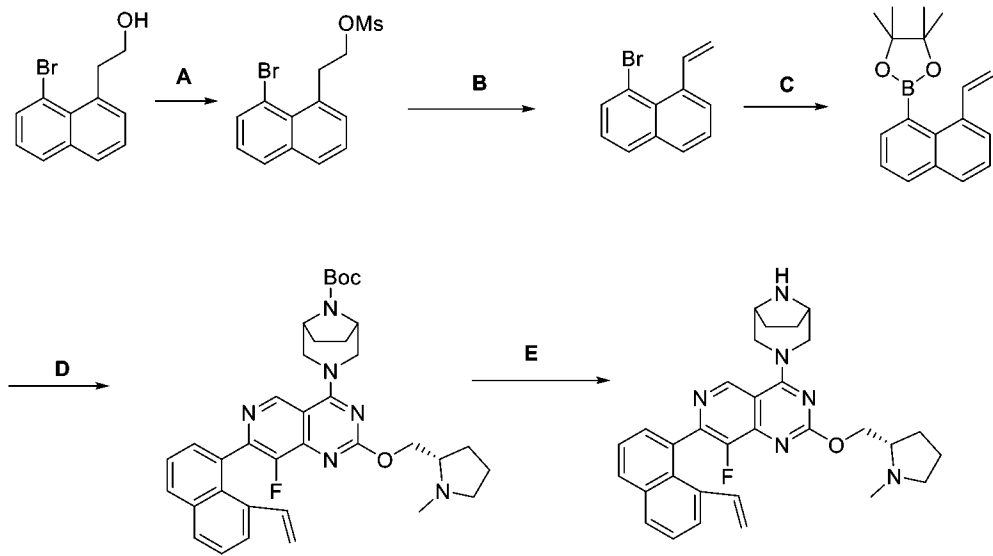
【0671】 步驟E. 8a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘔啡使

用(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘧啶-8a(6H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根据实施例29步骤I去保护来合成，得到8a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,4]嘧啶（22 mg，71%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.2 [M+H]。

實施例201



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0672】 步驟A. 甲烷磺酸2-(8-溴萘-1-基)乙酯。將經攪拌之粗2-(8-溴萘-1-基)乙-1-醇（0.18 g，0.72 mmol）及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（0.19 ml，1.1 mmol）於二氯甲烷（5 mL）中之溶液冷卻至0℃且逐滴添加甲磺醯氯（0.067 ml，0.87 mmol）。將反應混合物經2小時升溫至室溫且分配於己烷/EtOAc（1:1，15 mL）

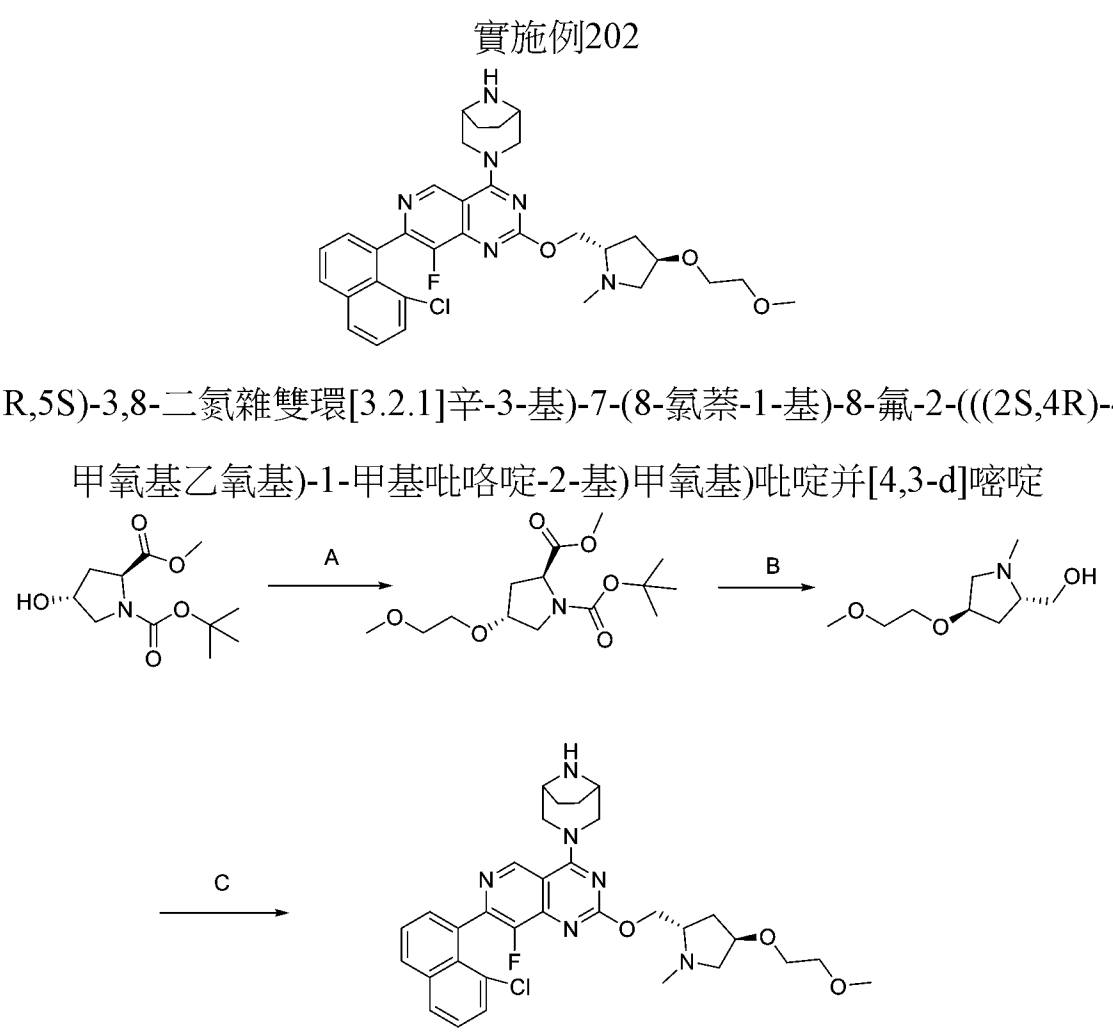
與0.5 M NaHCO₃ (5 mL) 之間。有機相用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且在真空中蒸發。將該物質溶解於MTBE (2 mL) 中，過濾且在N₂下蒸發，得到粗產物 (0.22 g, 93%)。

【0673】 步驟B. 1-溴-8-乙炔基萘。在N₂下，向冷卻至-10°C之甲磺酸2-(8-溴萘-1-基)乙酯 (1.19 mmol) 於四氫呋喃 (12 mL) 中之溶液中添加若干份2-甲基丙-2-醇鉀 (0.34 g, 3 mmol)。將溶液升溫至室溫且在室溫下攪拌1小時。將反應混合物分配於水 (20 mL) 與己烷 (30 mL) 之間且分離各層。有機層用水、飽和NaHCO₃及鹽水 (各5 mL) 洗滌，經Na₂CO₃脫水，在真空中蒸發且使用己烷作為溶離劑在矽膠上層析，得到呈無色油狀之1-溴-8-乙炔基萘 (0.25 g, 90%)。

【0674】 步驟C. 4,4,5,5-四甲基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷使用1-溴-8-乙炔基萘代替1-溴-8-氯萘，根據中間物1合成，得到4,4,5,5-四甲基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (108 mg, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 5.77 (dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 1.43 (s, 12H) ppm。

【0675】 步驟D. (1R,5S)-3-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。使用(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟A-G合成) 且用4,4,5,5-四甲基-2-(8-乙炔基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷作為偶合搭配物，根據實施例1步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (7 mg, 11%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 625.3 [M+H]。

【0676】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-乙烯基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶. 使用(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-乙烯基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替3-(7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例1步驟G合成，得到標題化合物(1.8 mg , 30%)。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 525.3 [M+H] 。



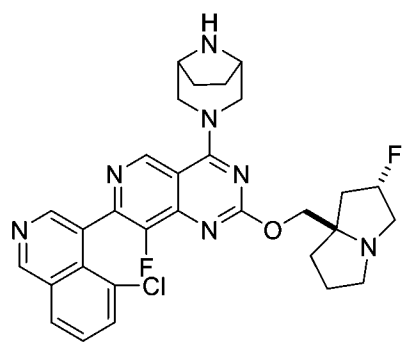
【0677】 步驟A. (2S,4R)-4-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯。在N₂下，在室溫下向2-甲基 (2S,4R)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯 (1.0 g , 4.1 mmol) 於DMF (20 mL) 中之溶液中逐份添加氫化鈉 (196

mg, 60%, 4.89 mmol)。在停止充氣(30分鐘)之後, 添加1-溴-2-甲氧基乙烷(575 μ L, 6.12 mmol)且攪拌混合物2小時。再添加300 μ L 1-溴-2-甲氧基乙烷且繼續攪拌16小時。將混合物分配於水(100 mL)與EtOAc(50 mL)之間且用EtOAc(2 $\times$ 30 mL)萃取水層。合併之有機相用水(6 $\times$ 30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌, 接著經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。用0-25%(20% MeOH/DCM)/DCM溶離藉由急驟管柱層析純化殘餘物, 得到(2S,4R)-4-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯(0.29 g, 0.97 mmol, 24.0%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 304.1 (M+H)。

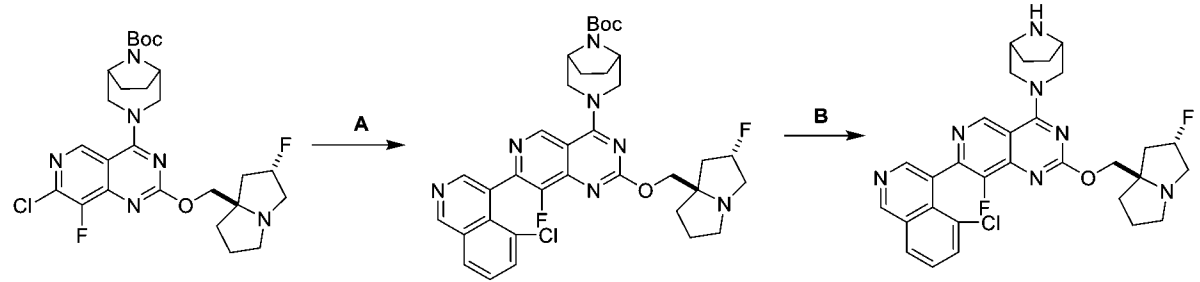
【0678】 步驟B. ((2S,4R)-4-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇。在N₂下, 在0°C下經10分鐘向(2S,4R)-4-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯(295 mg, 0.97 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁溶液(2.92 ml, 1 M, 2.92 mmol)。攪拌混合物30分鐘, 加熱至回流保持3小時, 接著冷卻至0°C且藉由逐滴添加0.5 mL飽和硫酸鈉來淬滅。在攪拌1小時之後, 混合物經矽藻土床過濾。濾液經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮, 得到((2S,4R)-4-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇(0.15 g, 0.80 mmol, 83%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 190.1 (M+H)。

【0679】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在步驟H中用((2S,4R)-4-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇, 根據實施例29合成, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(12.7 mg, 0.02 mmol, 74%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 607.3 (M+H)。

實施例203



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

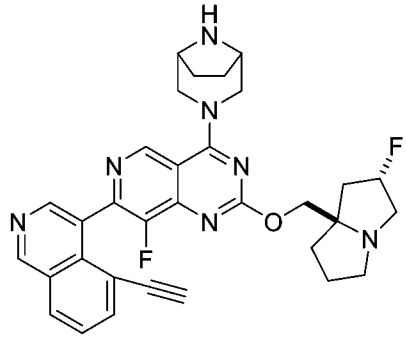


【0680】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯. 用(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例33步驟B合成，得到(1R,5S)-3-(7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（100 mg，0.133 mmol，73%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 679.2 (M+H)。

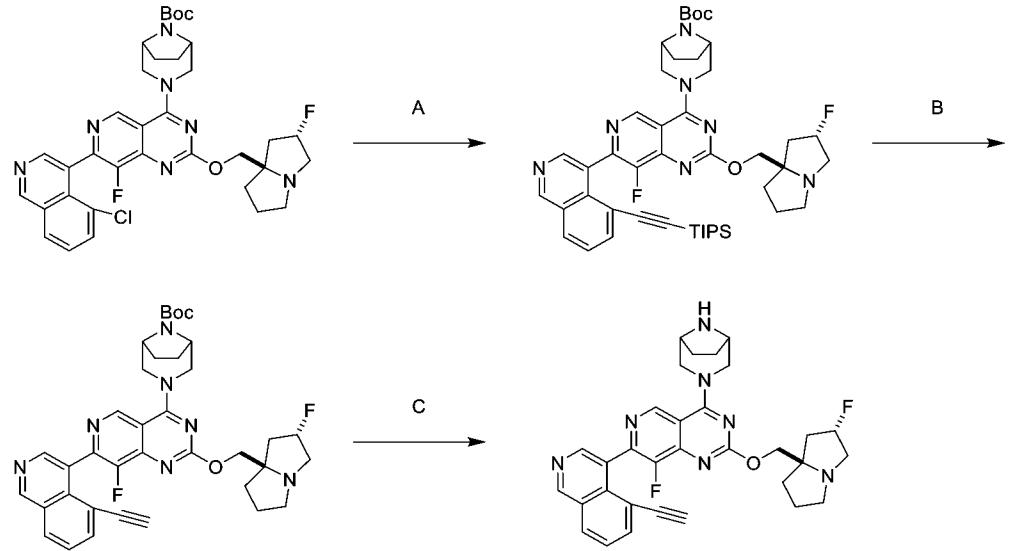
【0681】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶

并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（33 mg，0.049 mmol）於CH₂Cl₂（1 mL）中之溶液中添加HCl（1 ml，4 N於二噁烷中）。在室溫下攪拌混合物30分鐘。藉由真空過濾來收集產物且在真空中脫水，得到呈二鹽酸鹽形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氟異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（16 mg，0.025 mmol，51%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 578.2 (M+H)。

實施例204



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0682】 步驟A：(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-((三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(5-氟異喹啉-4-基)-8-
第349頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

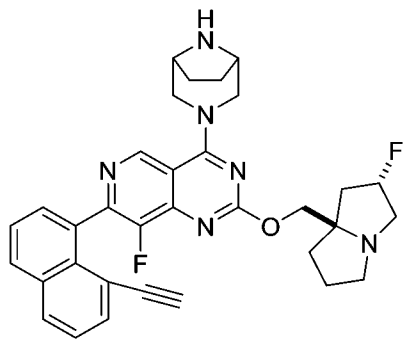
氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (49 mg, 0.072 mmol) 於CH₃CN (1.5 mL) 中之溶液中添加二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦 (21 mg, 0.044 mmol)、碳酸銨 (47 mg, 0.145 mmol)、二氯化雙(乙腈)鈣(II) (4 mg, 0.015 mmol) 及三異丙基矽基乙炔 (81 µL, 0.361 mmol)。在用氬氣吹掃之後，將小瓶加熱至 85°C 保持2.5小時。經冷卻之混合物用EtOAc稀釋，經矽藻土過濾且在真空中濃縮。用0-50% (20% MeOH/CH₂Cl₂) /CH₂Cl₂溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到 (1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-((三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 0.034 mmol, 47%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 825.2 (M+H)。

【0683】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-((三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 0.034 mmol) 於THF (0.7 mL) 中之溶液中添加氟化四丁基銨 (0.175 ml, 0.175 mmol, 1 M於THF中)。在室溫下攪拌混合物30分鐘且接著懸浮於EtOAc與水之間且分離各層。用EtOAc萃取水相兩次。合併之有機物經MgSO₄脫水，過濾且在真空中濃縮，得到(1R,5S)-3-(7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (23 mg, 0.034 mmol, >99%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 668.3 (M+H)。

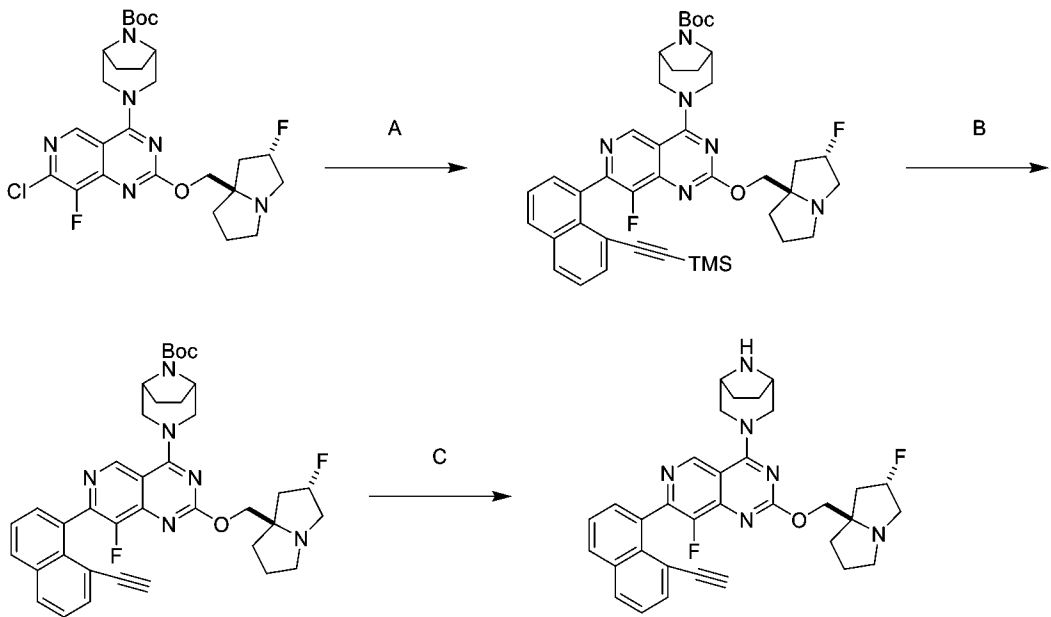
【0684】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶. 用(1R,5S)-3-(7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例203步驟B合成，得到呈二鹽酸鹽形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(1.8 mg，0.003 mmol，8%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 568.2 (M+H)。

實施例205



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



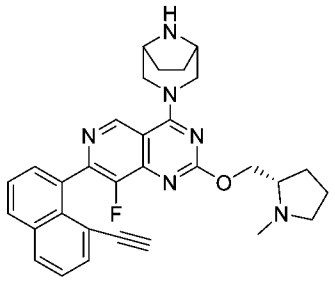
【0685】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三甲基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯. 用氬氣吹掃含有含(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (75 mg, 0.14 mmol) 及三甲基((8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙炔基)矽烷 (79 mg, 0.2 mmol) 之甲苯 (500 μ l) 之小瓶。添加碘化銅 (I) (8 mg, 0.04 mmol) 及肆(三苯基膦)鈰 (31 mg, 0.027 mmol) 且懸浮液用氬氣充氣5分鐘。密封小瓶且加熱至100°C保持16小時。再向反應混合物中添加三甲基((8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙炔基)矽烷 (79 mg, 0.20 mmol)、碘化銅 (I) (8 mg, 0.041 mmol) 及肆(三苯基膦)鈰 (31 mg, 0.027 mmol)。在100°C下攪拌3.5小時之後，將反應混合物冷卻且用乙酸乙酯 (5 mL) 稀釋。有機物用水洗滌，經MgSO₄脫水且在真空中濃縮。用0-50% (20% MeOH/CH₂Cl₂) /CH₂Cl₂分離藉由急驟層析純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三甲基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (27 mg, 0.037 mmol, 27%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 740.3 (M+H)。

【0686】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯. 用(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三甲基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-((三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例204步驟B合成，得到(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。

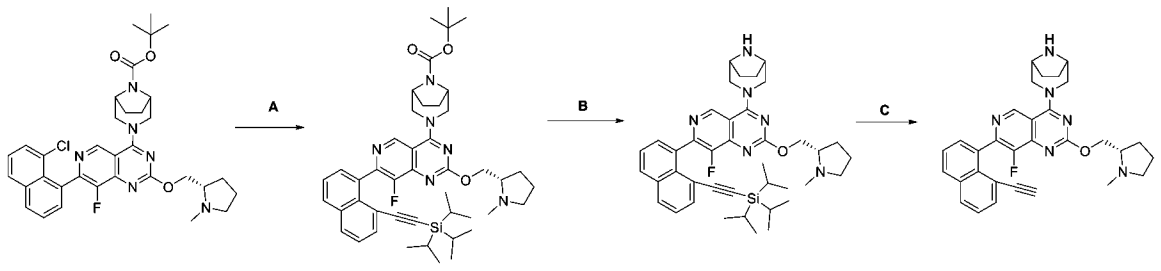
吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (26 mg , 0.039 mmol , >99%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 667.3 (M+H)。

【0687】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基萆-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶. 用(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基萆-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例204步驟C合成，得到呈二鹽酸鹽形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基萆-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (3.9 mg , 0.006 mmol , 45%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 567.3 (M+H)。

實施例206



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基萆-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



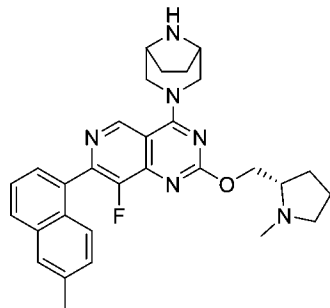
【0688】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向含有(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（根據實施例132合成，33 mg，0.042 mmol，80%純度）、二氯雙(乙腈)鈹(II) (2.2 mg，0.0083 mmol)、2-(二環己基膦)-2,4,6-三異丙基聯苯 (11.9 mg，0.025 mmol) 及碳酸銨 (27 mg，0.083 mmol) 之小瓶中相繼添加乙腈 (0.80 mL) 及三異丙基矽基乙炔 (47 μ L，0.21 mmol)。密閉小瓶且在85°C下加熱2.5小時。接著，將其冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用EtOAc萃取。EtOAc萃取物用水、鹽水洗滌且脫水 (Na₂SO₄)。濃縮所得溶液，得到呈棕色固體狀之所需產物 (23 mg，0.030 mmol，71%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 779.5 (M+H)。

【0689】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下，向(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (22 mg，0.028 mmol) 於DCM (0.9 mL) 中之溶液中添加BCl₃ (1.0 M於DCM中，0.10 ml，0.10 mmol)。在0°C下攪拌混合物20分鐘且用NaHCO₃ (飽和) 淬滅。用DCM萃取混合物。萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈棕色固體狀之粗所需產物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 679.4 (M+H)。

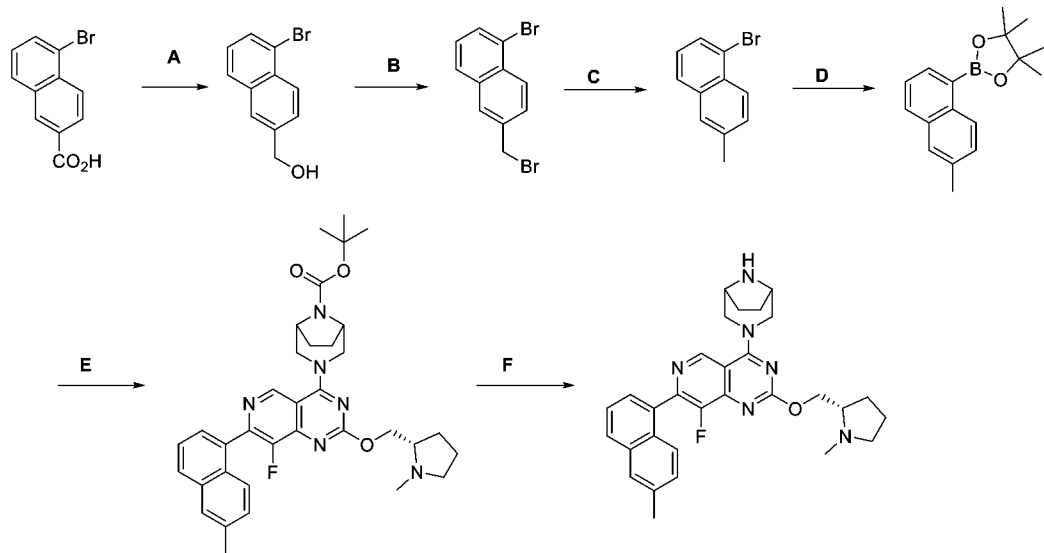
【0690】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-((三

異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶於THF (0.6 mL) 中之溶液中添加TBAF (1.0 M, 0.050 ml, 0.050 mmol)。在0℃下攪拌混合物0.5小時且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% NH₄OAc)) 純化。合併所需溶離份且用NaHCO₃ (飽和) 中和。用DCM/IPA (5:1) 萃取混合物。萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈棕色固體狀之標題化合物 (12 mg, 0.023 mmol, 82% 產率, 2個步驟)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 523.3 (M+H)。

實施例207



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(6-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0691】 步驟A. (5-溴萘-2-基)甲醇。在0℃下, 向5-溴-2-萘甲酸 (0.51 g, 2.0 mmol) 於THF (10 ml, 2.0 mmol) 中之懸浮液中緩慢添加硼烷-甲基硫複合物 (0.48 ml, 5.1 mmol)。在添加之後, 移除冰浴且在室溫下攪拌混合物18小時。

在45°C下加熱混合物2小時，得到澄清溶液。將溶液冷卻至0°C且用MeOH(2 mL)淬滅。在0°C下攪拌溶液10分鐘，接著添加冰(2 g)及水(10 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。接著，用EtOAc(40 mL)萃取溶液。有機物用水(40 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之粗所需產物(0.47 g, 2.0 mmol, 98%產率)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.89 (s, 2H) ppm。

【0692】 步驟B. 1-溴-6-(溴甲基)萘。向(5-溴萘-2-基)甲醇(120 mg, 0.51 mmol)於DCM(3.4 mL)中之溶液中添加三溴化磷(72 μL, 0.76 mmol)。在室溫下攪拌混合物6小時且接著用DCM稀釋。分離各層且用水、NaHCO₃(飽和)及鹽水洗滌有機物。有機物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之粗所需產物(88 mg, 0.29 mmol, 58%產率)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H) ppm。

【0693】 步驟C. 1-溴-6-甲基萘。向1-溴-6-(溴甲基)萘(84 mg, 0.28 mmol)於DMSO(2.8 mL)中之溶液中添加NaBH₄(85 mg, 2.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。混合物用水淬滅且用EtOAc/己烷(1:1)萃取。萃取物用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈淺紫色油狀之粗所需產物(24 mg, 0.11 mmol, 39%產率)。

【0694】 步驟D. 4,4,5,5-四甲基-2-(6-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。向含有1-溴-6-甲基萘(24 mg, 0.11 mmol)、乙酸鉀(32 mg, 0.33 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)(84 mg, 0.33 mmol)及PdCl₂(dppf)((8.0 mg, 0.011 mmol)之小瓶中添加二噁烷(1.1 mL)。混合物用N₂沖洗1分鐘，用帽密封且加熱至90°C保持15小時。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc及己烷淬滅。混合物經過濾器塞過濾且濃縮濾液，且用0-25% EtOAc/己烷(0-15%)溶離藉由急驟層

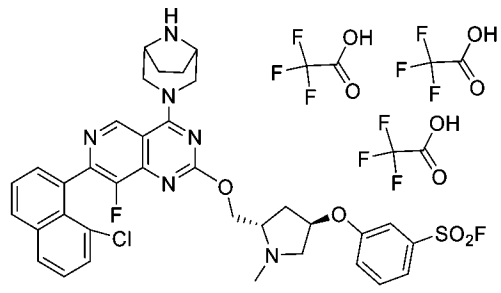
析純化，得到呈無色油狀之所需產物（27 mg，0.10 mmol，92%產率）。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3 H), 1.42 (s, 12H) ppm。

【0695】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(6-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向含有(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟A-G合成）（38 mg，0.075 mmol）、4,4,5,5-四甲基-2-(6-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（28 mg，0.11 mmol）及Pd(PPh₃)₄（8.7 mg，0.0075 mmol）之混合物之小瓶中添加二噁烷（0.75 mL）及NaOH（2.0 M，75 μL，0.15 mmol）。混合物用N₂充氣且密封小瓶。在85℃下加熱混合物20小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份且用NaHCO₃（飽和）中和。用DCM萃取混合物且分離各層。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物（46 mg，0.075 mmol，100%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 613.3 (M+H)。

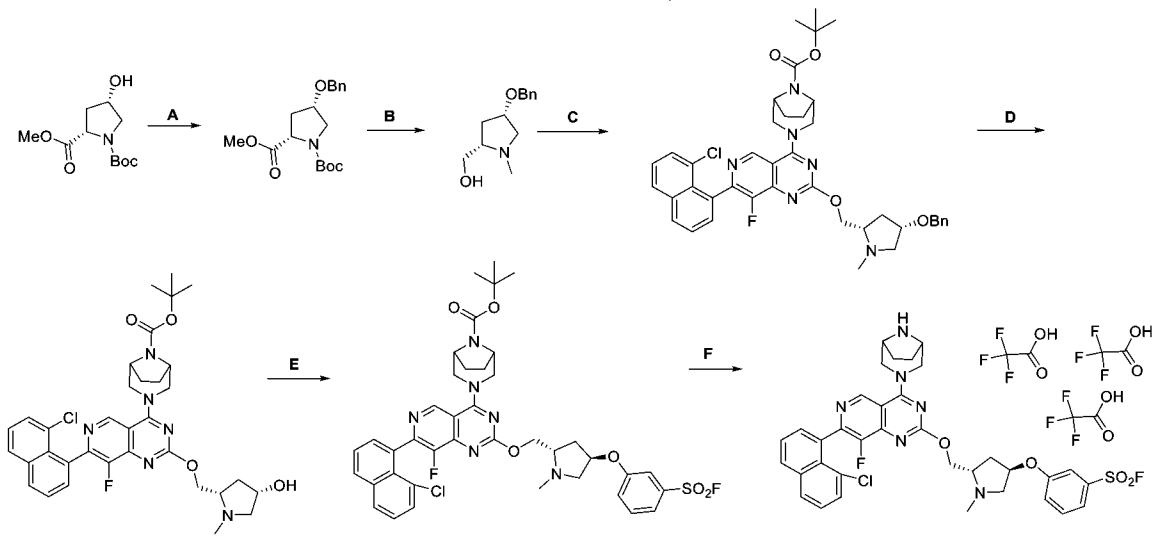
【0696】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(6-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(6-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（40 mg，0.065 mmol）於DCM（1.0 ml，0.065 mmol）中之溶液中添加TFA（0.50 ml，0.065 mmol）。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化殘餘物。合併所需溶離份且用NaHCO₃（飽和）中和。用DCM

萃取混合物。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物（20 mg，0.039 mmol，60%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 513.3 (M+H)。

實施例208



3-(((3R,5S)-5-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)氧基)苯磺醯基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0697】 步驟A. (2S,4S)-4-(苯甲氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯。在0℃下，向(2S,4S)-4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯（0.49 g，2.00 mmol）及TBAI（0.15 g，0.40 mmol）於四氫呋喃（13 mL）中之混合物中相繼添加BnBr（0.31 ml，2.60 mmol）及NaH（96 mg，60%，2.40 mmol）。在0℃下攪拌混合物10分鐘，升溫至室溫且在室溫下攪拌15小時。混合物用NH₄Cl（飽和）淬滅且用EtOAc萃取。合併之EtOAc萃取物經Na₂SO₄脫水，濃縮且用0-15% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈黃色油狀之所需產物（458 mg，

1.37 mmol，68%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 236.2 (M+H-Boc)。

【0698】 步驟B. ((2S,4S)-4-(苯甲氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇。在N₂下，在0°C下經5分鐘向(2S,4S)-4-(苯甲氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯 (450 mg，1.34 mmol) 於THF (13 mL) 中之溶液中添加三份LAH (粉末) (102 mg，2.68 mmol)。在0°C下攪拌混合物20分鐘直至停止充氣，且接著在60°C下加熱2.5小時。將混合物冷卻至0°C且緩慢添加鹽水 (1.5 mL)。在添加之後，在0°C下再攪拌混合物30分鐘且經短矽藻土墊過濾。用THF洗滌矽藻土。用鹽水洗滌合併之濾液。用DCM進一步萃取鹽水溶液。合併之有機萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈黃色油狀之粗所需產物 (0.28 g，1.27 mmol，94.3%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 222.3 (M+H)。

【0699】 步驟C. (1R,5S)-3-(2-(((2S,4S)-4-(苯甲氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0°C下，向(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.33 g，0.60 mmol) 及 ((2S,4S)-4-(苯甲氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (0.17 g，0.77 mmol) 於THF (6.0 mL) 中之溶液中添加NaH (31 mg，60%，0.77 mmol)。在0°C下攪拌混合物0.5小時，升溫至室溫且在室溫下攪拌1小時。用NH₄Cl (飽和，0.5 mL) 淬滅混合物。將混合物濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC (Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮以移除CH₃CN。將殘餘溶液鹼化且用DCM萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物 (298 mg，0.40 mmol，68%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 739.3 (100%), 741.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0700】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4S)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲

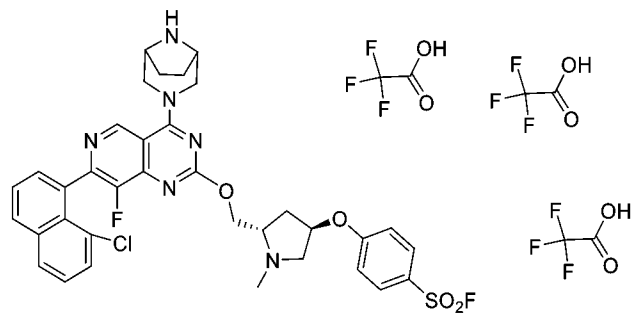
酸第三丁酯。在0℃下，向(1R,5S)-3-(2-(((2S,4S)-4-(苯甲氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (290 mg, 0.39 mmol) 於DCM (4.0 mL) 中之溶液中添加BCl₃ (1.6 ml, 1.0 M, 1.6 mmol)。在添加之後，將溶液緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌1小時。混合物用冰及NaHCO₃ (飽和) 淬滅且用DCM/IPA (5:1) 萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到灰白色固體。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化固體。合併所需溶離份且用NaHCO₃ (飽和) 中和。用DCM萃取水層。合併之DCM萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到白色固體。將固體溶解於DCM (4 mL) 中且用Boc-酸酐 (86 mg, 0.39 mmol) 處理。在室溫下攪拌混合物1小時。濃縮混合物且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且用NaHCO₃ (飽和) 中和。用DCM萃取水層。合併之DCM萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之所需產物 (42 mg, 0.065 mmol, 17%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 649.3 (100%), 651.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0701】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(3-(氟磺醯基)苯氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在小瓶中，在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4S)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20 mg, 0.031 mmol)、3-羥基苯磺醯氟 (11 mg, 0.062 mmol) 及三苯基膦 (16 mg, 0.062 mmol) 之混合物中相繼添加THF (616 μL) 及DIAD (12 μL, 0.062 mmol)。在45℃下攪拌溶液1小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且用NaHCO₃ (飽和) 中和。用DCM萃取水層。合併之DCM萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈灰白色固體狀之所需產物 (20 mg,

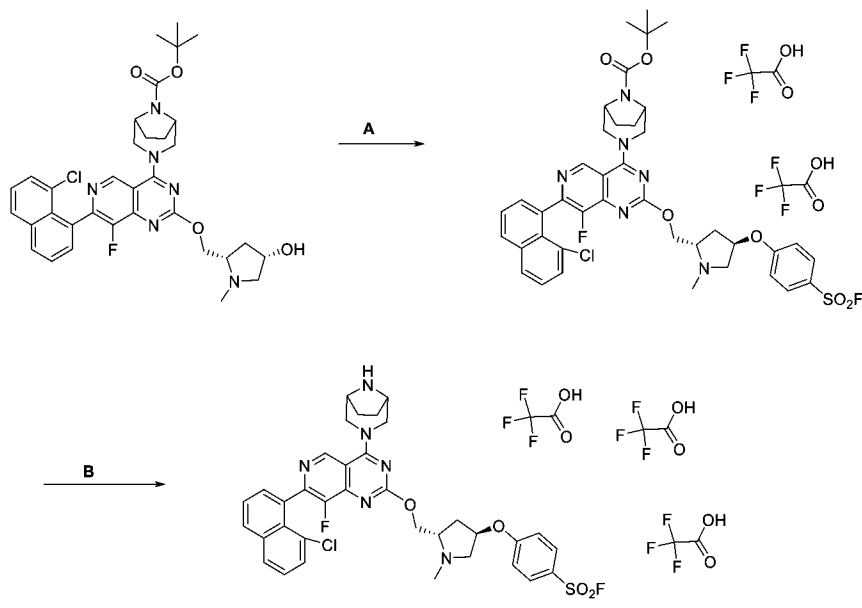
0.025 mmol，80%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 807.3 (100%), 809.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0702】 步驟F. 3-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-3-基)氧基)苯磺醯基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)。在室溫下，向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(3-(氟磺醯基)苯氧基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（20 mg，0.025 mmol）於DCM（1.0 mL）中之溶液中添加TFA（0.5 mL）。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物（22 mg，0.021 mmol，85%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 707.2 (100%), 709.2 (50%) (M+H, M+3)。

實施例209



4-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-3-基)氧基)苯磺醯基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0703】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(4-(氟磺酰基)苯氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。在小瓶中，在N₂下向 (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4S)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (15 mg, 0.023 mmol)、4-羥基苯磺酰基氟 (8.1 mg, 0.046 mmol) 及三苯基膦 (12 mg, 0.046 mmol) 之混合物中相繼添加THF (0.46 mL) 及DIAD (9.0 μL, 0.046 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且凍乾，得到呈灰白色固體狀之所需產物 (9 mg, 0.0087 mmol, 38%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 807.3 (100%), 809.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0704】 步驟B. 4-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)氧基)苯磺酰基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)。在室溫下，向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(4-(氟磺酰基)苯氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (9 mg, 0.009 mmol) 於DCM (1.0 mL) 中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。在室溫下

【0705】 步驟A. (2S,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯。向(2S,3R)-3-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯 (222 mg, 0.91 mmol)、咪唑 (185 mg, 2.72 mmol) 於DMF (4.5 mL) 中之溶液中添加第三丁基氯二苯矽烷 (0.47 ml, 1.81 mmol)。在室溫下攪拌混合物22小時。再添加第三丁基氯二苯矽烷 (1當量)。在50°C下加熱混合物3小時且接著冷卻至室溫。反應物用EtOAc/己烷 (1:1, 50 mL) 稀釋且用水 (50 mL×2) 洗滌。有機溶液經Na₂SO₄脫水，濃縮且用0-20% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈無色膠狀之所需產物 (385 mg, 0.80 mmol, 88%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 384.3 (M+H-Boc)。

【0706】 步驟B. (2S,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啉-2-甲酸甲酯。向(2S,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯 (350 mg, 0.72 mmol) 於DCM (3.6 mL) 中之溶液中添加TFA (0.9 mL)。在室溫下攪拌溶液0.5小時且用NaHCO₃ (飽和) 鹼化至pH 9。用DCM萃取混合物。DCM萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈無色油狀之粗所需產物 (280 mg, 0.72 mmol, 100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 384.2 (M+H)。

【0707】 步驟C. (2S,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯。向(2S,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啉-2-甲酸甲酯 (276 mg, 0.72 mmol) 於MeOH (3.6 mL) 中之溶液中添加多聚甲醛 (0.27 ml, 37%, 3.60 mmol) 及乙酸 (41 µL, 0.72 mmol)，接著添加NaBH₃CN (181 mg, 2.88 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時且接著用NaHCO₃淬滅。用MTBE萃取混合物。有機物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈淡黃色油狀之粗所需產物 (290 mg, 0.73 mmol, 101%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 398.2 (M+H)。

【0708】 步驟D. ((2R,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇。在100°C下加熱(2S,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉

-2-甲酸甲酯 (129 mg, 0.32 mmol)、酮氫化鉀 (105 mg, 1.95 mmol)、氯化鋅 (133 mg, 0.97 mmol) 及二噁烷 (6.5 mL) 之混合物2小時。將混合物冷卻至室溫且過濾漿料。用EtOAc進一步洗滌濾餅。用HCl (1 M, 5 mL) 處理濾液且接著用NaHCO₃ (飽和) 鹼化混合物。分離有機物。有機層經Na₂SO₄脫水且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且用NaHCO₃ (飽和) 中和。用DCM萃取水層。有機物經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈白色固體狀之所需產物 (65 mg, 0.18 mmol, 54% 產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 370.3 (M+H)。

【0709】 步驟E. (1R,5S)-3-(2-(((2R,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在-10°C下, 向(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (117 mg, 0.21 mmol) 及((2R,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (65 mg, 0.18 mmol) 於THF (1.8 mL) 中之溶液中添加NaH (16 mg, 60%, 0.40 mmol)。將混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌18小時。接著, 混合物用NH₄Cl (飽和) 淬滅且用EtOAc萃取。有機物經Na₂SO₄脫水, 濃縮且用0-10% MeOH/DCM溶離藉由急驟層析純化, 得到呈黃色固體狀之所需產物 (150 mg, 96%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 787.2 (100%), 789.2 (50%) (M+H-Boc, M+3-Boc)。

【0710】 步驟F. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,3R)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(2-(((2R,3R)-3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (145 mg, 0.16 mmol) 於THF (0.80 mL) 中之溶液

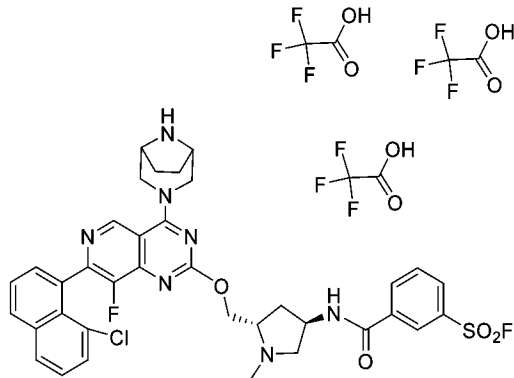
中添加TBAF (0.82 ml, 1.0 M, 0.82 mmol)。在室溫下攪拌溶液16小時。混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。有機物用鹽水洗滌且濃縮至乾燥。用0-10% MeOH/DCM溶離藉由急驟層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之所需產物 (56 mg, 0.086 mmol, 53%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 649.3 (100%), 651.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0711】 步驟G. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,3S)-3-(3-(氟磺醯基)苯氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在小瓶中，在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,3R)-3-羥基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20 mg, 0.031 mmol)、3-羥基苯磺醯氟 (11 mg, 0.062 mmol) 及三苯基膦 (16 mg, 0.062 mmol) 之混合物中相繼添加THF (0.6 mL) 及DIAD (12 μ L, 0.062 mmol)。在45°C下攪拌溶液1小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且用NaHCO₃ (飽和) 中和。用EtOAc萃取水層。有機物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈灰白色固體狀之所需產物 (11 mg, 0.014 mmol, 44%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 807.3 (100%), 809.3 (50%) (M+H, M+3)。

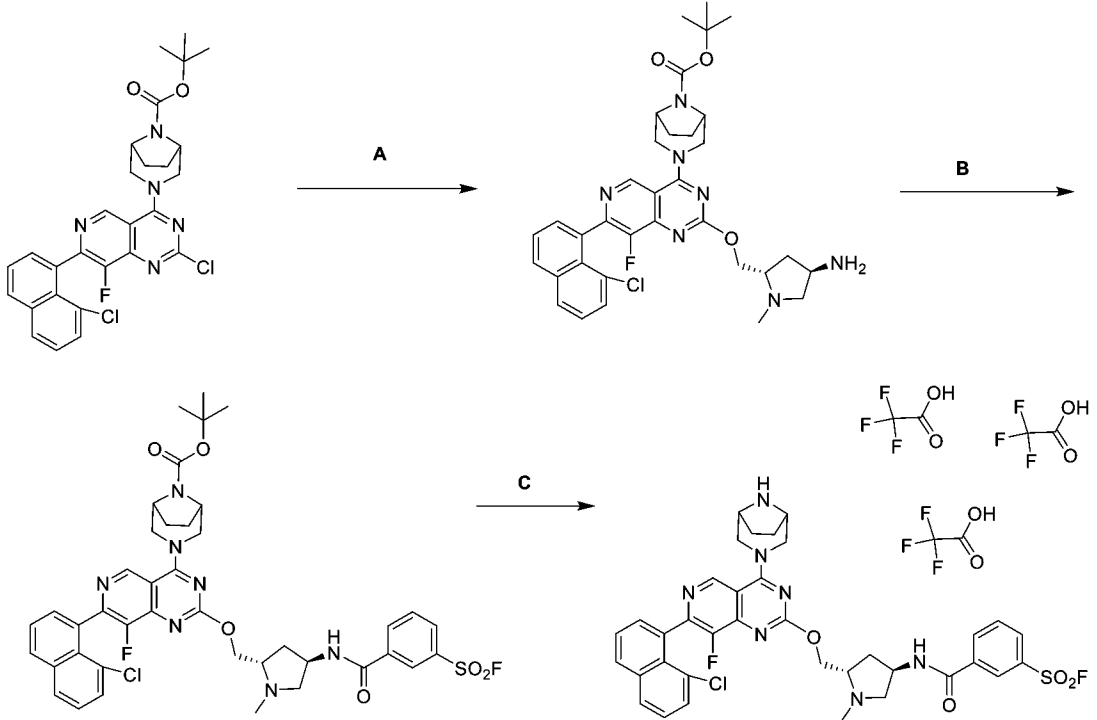
【0712】 步驟H. 3-(((2R,3S)-2-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)氧基)苯磺醯基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)。在室溫下，向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,3S)-3-(3-(氟磺醯基)苯氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (11 mg, 0.014 mmol) 於DCM (1.0 mL) 中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA))

純化殘餘物。合併所需溶離份且凍乾，得到呈白色固體狀之標題化合物（11 mg，0.011 mmol，77%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 707.2 (100%), 709.2 (50%) (M+H, M+3)。

實施例211



3-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)胺甲鹽基)苯磺鹽基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)



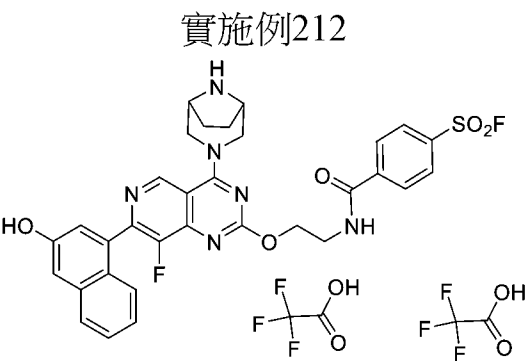
【0713】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲

酸第三丁酯。在-10℃下，向((2S,4R)-4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇（64.1 mg，0.49 mmol）於DMF（4.5 mL）中之溶液中添加NaH（47.3 mg，60%，1.18 mmol）。在-10℃下攪拌混合物5分鐘，接著添加(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（248 mg，0.45 mmol）。將混合物升溫至0℃且在0℃下攪拌15小時。藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化混合物。合併所需溶離份且用NaHCO₃（飽和）鹼化，且用DCM/IPA（10:1）萃取水層。有機物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈灰白色固體狀之所需產物（72 mg，0.11 mmol，25%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 648.3 (100%), 650.3 (50%) (M+H, M+3)。

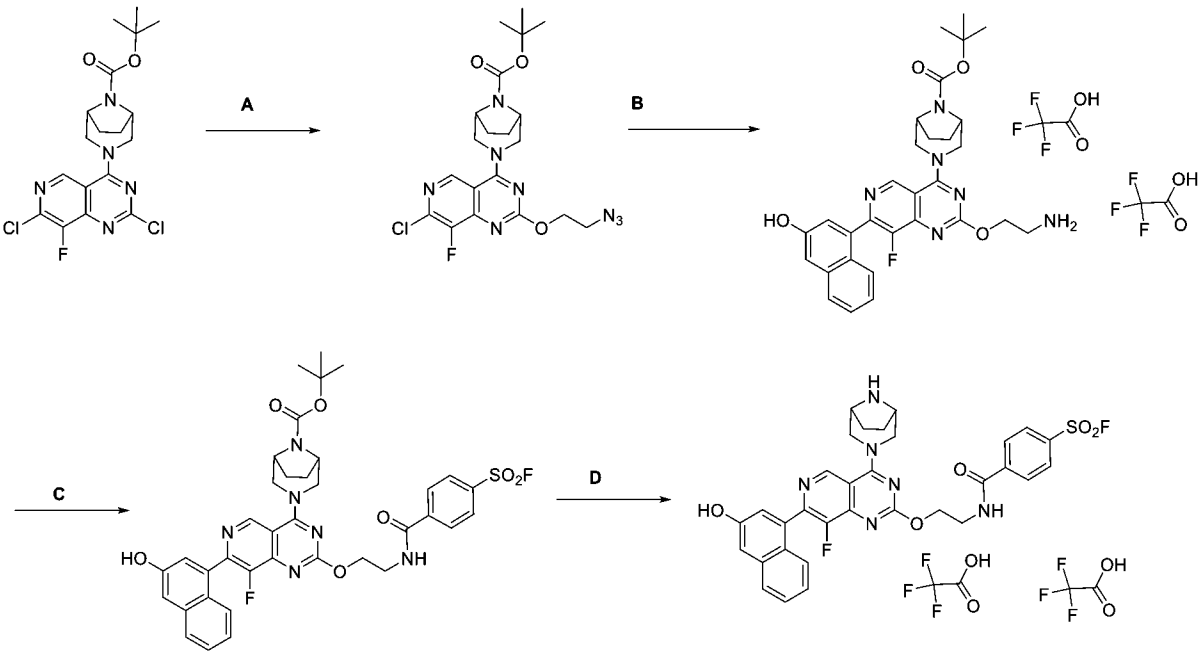
【0714】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(3-(氟磺醯基)苯甲醯胺基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。在室溫下攪拌(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（22 mg，0.034 mmol）、3-(氟磺醯基)苯甲酸（20.8 mg，0.10 mmol）、3-(((乙基亞胺基)亞甲基)胺基)-N,N-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽（19.5 mg，0.10 mmol）及三乙胺（24 μL，0.17 mmol）於DCM（1.1 mL）中之混合物2小時且用水（2滴）及CH₃CN淬滅。將混合物濃縮至乾燥且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化殘餘物。合併所需溶離份且凍乾，得到呈白色固體狀之所需產物（26 mg，0.025 mmol，72%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 834.3 (100%), 836.3 (50%) (M+H, M+3)。

【0715】 步驟C. 3-(((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)胺甲醯基)苯磺醯基氟參(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-

2-(((2S,4R)-4-(3-(**氟磺醯基**)**苯甲醯胺基**)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (20 mg, 0.019 mmol) 於DCM (1.0 mL) 中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸 (0.50 mL)。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (21 mg, 0.020 mmol, 104%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 734.2 (100%), 736.2 (50%) (M+H, M+3)。



4-(((2-((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)胺甲醯基)苯磺醯基)氟雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0716】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-(2-疊氮基乙氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下，向2-疊氮基乙-1-

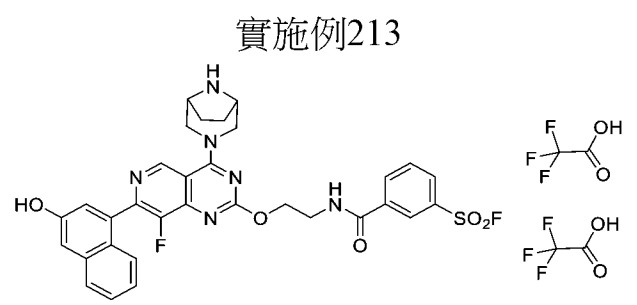
醇 (43.5 mg, 0.50 mmol) 於THF (5.0 mL) 中之溶液中添加NaH (26.0 mg, 60%, 0.65 mmol)。在0°C下攪拌混合物10分鐘且添加(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (214 mg, 0.50 mmol)。在0°C下攪拌混合物1小時。混合物用NH₄Cl (飽和) 淬滅且用EtOAc萃取。有機物經Na₂SO₄脫水，濃縮且用0-70% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈白色固體狀之所需產物 (207 mg, 0.43 mmol, 87%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 479.2 (100%), 481.2 (50%) (M+H, M+3)。

【0717】 步驟B. (1R,5S)-3-(2-(2-胺基乙氧基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。在Ar下，向含有4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇 (135 mg, 0.50 mmol)、(1R,5S)-3-(2-(2-疊氮基乙氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (200 mg, 0.42 mmol) 及Pd(PPh₃)₄ (48.3 mg, 0.042 mmol) 之混合物之小瓶中添加K₂CO₃ (0.63 ml, 2.0 M, 1.26 mmol) 及二噁烷。密封小瓶且在80°C下加熱18小時。將混合物冷卻，濃縮且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併含有產物之溶離份且凍乾，得到呈黃色固體狀之所需產物 (37 mg, 0.047 mmol, 11%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 561.3 (M+H)

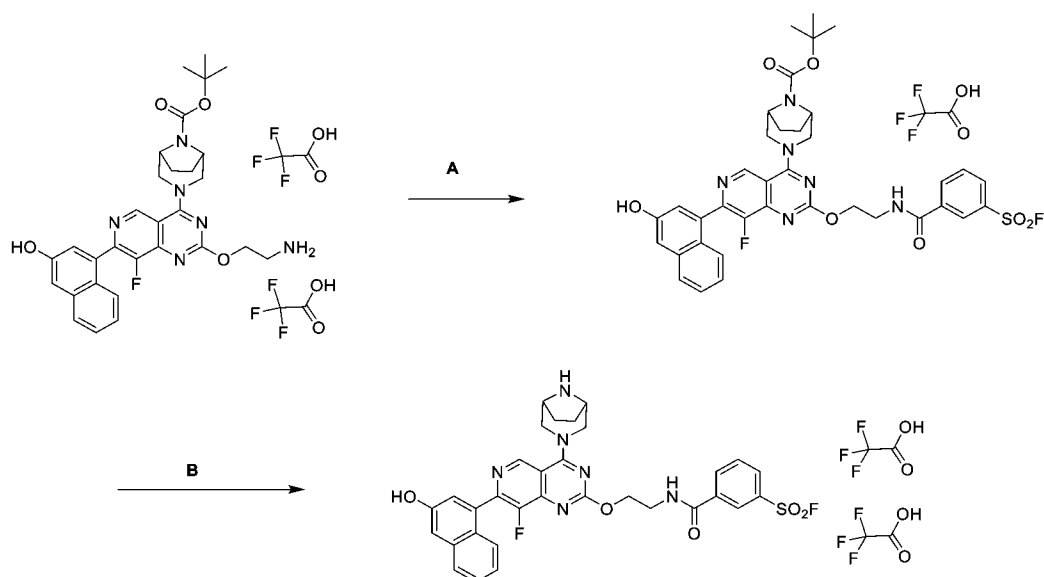
【0718】 步驟C. 2,2,2-三氟乙酸(1R,5S)-3-(8-氟-2-(2-(4-(氟磺醯基)苯甲醯胺基)乙氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0°C下，向(1R,5S)-3-(2-(2-胺基乙氧基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (16 mg, 0.020 mmol) 於DCM (0.80 mL) 中之溶液中相繼添加Et₃N (9.0 µL, 0.065 mmol) 及4-(氟磺醯基)苯甲醯氯 (7.5 mg, 0.030 mmol)。在0°C下攪拌混合物1小時且用水 (2滴) 及CH₃CN淬滅。將混合物濃縮至乾燥且

藉由製備型C18 HPLC (Gilson , 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且凍乾，得到呈白色固體狀之所需產物(11 mg , 0.013 mmol , 63%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 747.1 (M+H) 。

【0719】 步驟D. 4-((2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)胺甲酰基)苯磺酰基氟雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-(2-(4-(氟磺酰基)苯甲酰胺基)乙氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯2,2,2-三氟乙酸酯 (11 mg , 0.013 mmol) 於DCM (1.0 mL) 中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸 (0.50 mL)。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (5 mg , 0.0058 mmol , 45%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 647.1 (M+H) 。



3-((2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)胺甲酰基)苯磺酰基氟雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

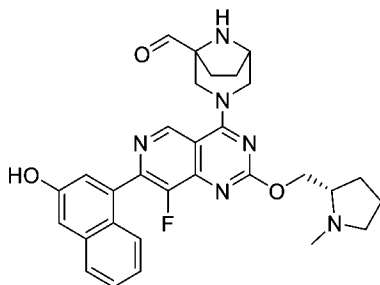


【0720】 步驟A. 2,2,2-三氟乙酸(1R,5S)-3-(8-氟-2-(2-(3-(氟磺醯基)苯甲醯胺基)乙氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向經攪拌之(1R,5S)-3-(2-(2-胺基乙氧基)-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (15 mg, 0.019 mmol) 於DCM (1.0 mL) 中之溶液中逐滴添加HCl (4.0 M於二噁烷中) (19 μ L, 0.076 mmol), 得到黃色懸浮液。將懸浮液濃縮至乾燥。將殘餘物懸浮於DCM (0.76 mL) 中, 接著添加3-(氟磺醯基)苯甲酸 (7.8 mg, 0.038 mmol)、3-(((乙基亞胺基)亞甲基)胺基)-N,N-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽 (7.3 mg, 0.038 mmol) 及三乙胺 (19 μ L, 0.13 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。再添加3-(氟磺醯基)苯甲酸 (7.8 mg, 0.038 mmol)、3-(((乙基亞胺基)亞甲基)胺基)-N,N-二甲基丙-1-胺鹽酸鹽 (7.3 mg, 0.038 mmol) 及Et₃N (8 μ L, 0.057 mmol) 且在室溫下攪拌反應物1小時。用水 (2滴) 及CH₃CN淬滅反應物。將混合物濃縮至乾燥且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且凍乾, 得到呈白色固體狀之所需產物 (11 mg, 0.013 mmol, 67%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 747.1 (M+H)。

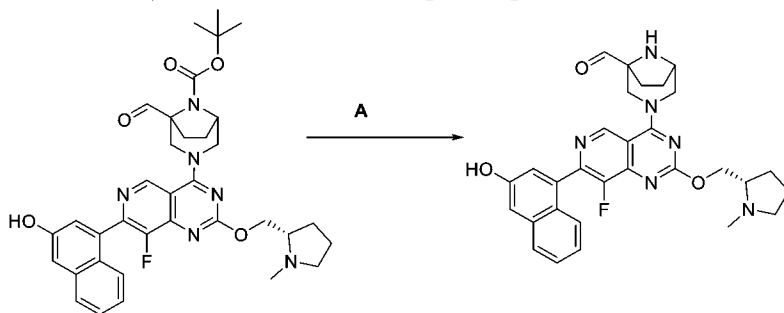
【0721】 步驟B. 3-((2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)乙基)胺甲醯基)苯磺醯基氟雙

(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-(2-(3-(氟磺醯基)苯甲醯胺基)乙氧基)-7-(3-羟基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯2,2,2-三氟乙酸酯 (11 mg, 0.013 mmol) 於DCM (1.0 ml, 0.013 mmol) 中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸 (0.50 mL)。在室溫下攪拌溶液1小時且濃縮至乾燥，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (12 mg, 0.014 mmol, 107%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 647.1 (M+H)。

實施例214

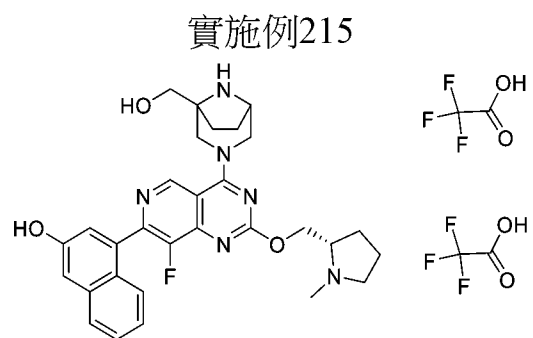


3-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲醛

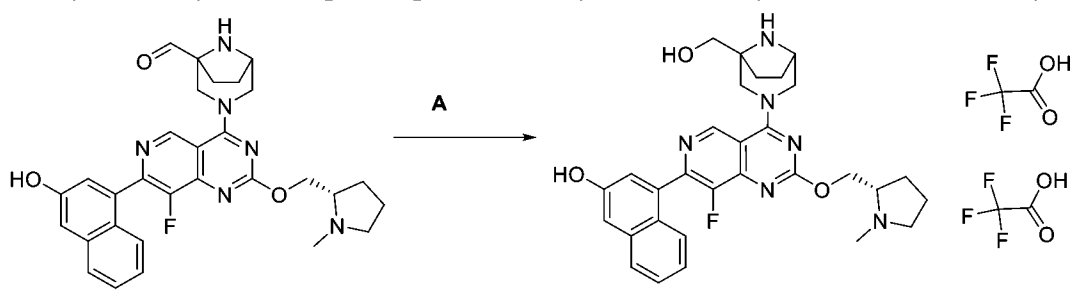


【0722】 步驟A. 3-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲醛。向3-(8-氟-7-(3-羟基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-1-甲醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (在實施例157中合成) (50.0 mg, 0.078 mmol) 於DCM (0.78 mL) 中之溶液中添加TFA (0.26 ml, 0.078 mmol)。在室溫下攪拌溶液0.5小時且濃縮至乾燥，得到黃色固體。將固體分配於NaHCO₃

(飽和)與DCM/IPA (5:1) 之間。分離兩個層且有機層經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物 (36 mg，85%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 543.2 (M+H)。

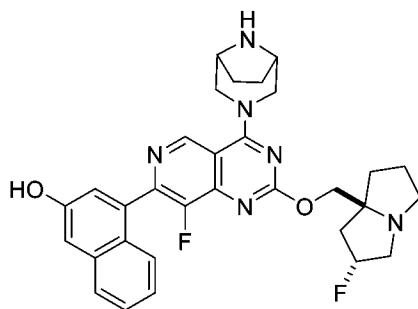


4-(8-氟-4-(1-(羥基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)



【0723】 步驟A. 4-(8-氟-4-(1-(羥基甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-1-甲醛 (實施例158) (18 mg，0.033 mmol) 於甲醇 (1.0 mL) 中之溶液中添加肼氫化鈉 (2.5 mg，0.066 mmol)。在室溫下攪拌溶液15分鐘且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC (Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化殘餘物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (15 mg，59%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.2 (M+H)。

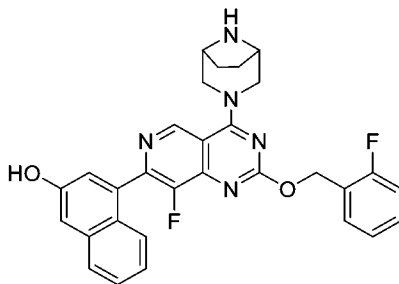
實施例216



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇（外消旋，反式）

【0724】 在步驟G中用((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇（1.5 mg，0.002 mmol，2%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.2 (M+H)。

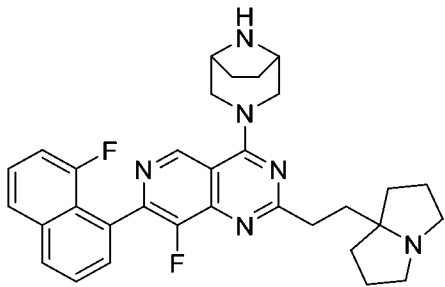
實施例217



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟苯基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

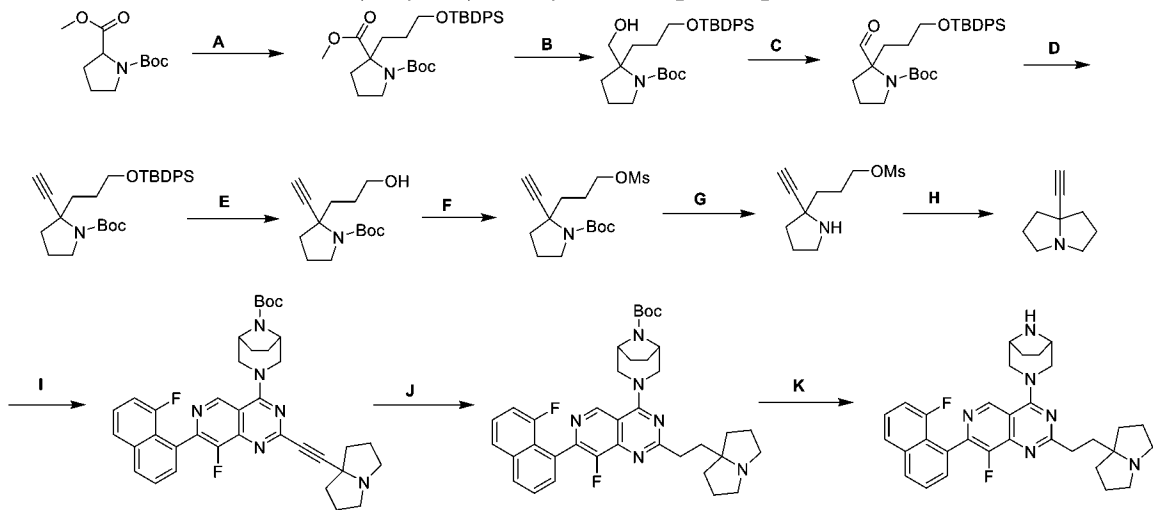
【0725】 根據用2-氟苯基甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇進行實施例3步驟G及H，接著根據實施例2步驟I之方法進行去保護來合成（4.17 mg，0.00794 mmol，16%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 526.2 [M+H]。

實施例218



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(2-(四氫-1H-吡啶并

7a(5H)-基)乙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0726】 步驟A. 2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯。向吡咯啉-1,2-二甲酸1-(第三丁基)酯2-甲酯（10.0 g，43.6 mmol，1.0當量）於THF（200 mL）中之溶液添加LDA（2.0 M，26.2 ml，1.20當量）。在-70℃下攪拌混合物1小時。在-70℃下，向反應混合物中添加(3-溴丙氧基)(第三丁基)二苯基矽烷（16.5 g，43.6 mmol，1.0當量）。在20℃下攪拌混合物12小時。反應混合物用H₂O（200 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×200 mL）萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯1/0至1/1）純化殘餘物，得到標題化合物（9.50 g，41%產率）。黃色油；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.71-7.62 (m, 4H), 7.48-7.33 (m, 6H), 3.78-3.57 (m, 6H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.34-2.05 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 4H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 9H), 1.11-1.02 (m, 9H)。 LCMS [ESI, M-99]: 426.1。

【0727】 步驟B. 2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。在N₂氛圍下，在-40℃下在30分鐘週期期間向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯（5.0 g，9.51 mmol，1.0當量）於THF（100 mL）中之溶液中逐份添加LiAlH₄（1.08 g，28.5 mmol，3.0當量）且在-40℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，在0℃下用飽和Na₂SO₄水溶液（10 mL）淬滅反應混合物。混合物經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物（4.2 g，88%產率）。白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.38 (m, 6H), 4.78-4.63 (m, 1H), 3.71-3.47 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.42 (m, 7H), 1.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 0.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 9H)。 LCMS [ESI, M-99, M+1]: 398.4, 498.3。

【0728】 步驟C. 2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。在0℃下，向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯（1.0 g，2.01 mmol，1.0當量）於DCM（20 mL）中之溶液中添加(1,1-二乙醯氧基-3-側氧基-1,2-苯并碘氧雜環戊-1-基)乙酸酯（1.28 g，3.01 mmol，1.5當量）。在0℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=20/1至8/1）純化，得到標題化合物（0.85 g，85%產率）。無色油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.48-7.39 (m, 6H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.86-1.41 (m, 7H), 1.39-1.27 (m, 9H), 0.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 9H)。 LCMS [ESI, M-99]: 396.1。

【0729】 步驟D. 2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-乙炔基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯（5.50 g，11.1 mmol，1.0當量）於MeOH（60 mL）中之溶液中添加K₂CO₃（4.60 g，33.3 mmol，3.0當量）及1-重氮-1-二甲氧基磷醯基-丙-2-酮（3.20

g, 16.6 mmol, 1.50當量)。在15°C下攪拌混合物1小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1)純化殘餘物，得到標題化合物(5.50 g, 95%產率)。黃色油； ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.72-7.64 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 3.78-3.52 (m, 3H), 3.37-3.21 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 3H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.06 (s, 9H)。LCMS [ESI, M-99]: 392.3。

【0730】 步驟E. 2-乙炔基-2-(3-羥基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-乙炔基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 4.07 mmol, 1.0當量)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加KF(2.36 g, 40.7 mmol, 953 μL , 10.0當量)。在60°C下攪拌混合物48小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)純化殘餘物，得到標題化合物(900 mg, 87%產率)。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.74-3.50 (m, 3H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

【0731】 步驟F. 2-乙炔基-2-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。向2-乙炔基-2-(3-羥基丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(800 mg, 3.16 mmol, 1.0當量)於DCM(10 mL)中之溶液中添加TEA(959 mg, 9.47 mmol, 1.32 mL, 3.0當量)及MsCl(543 mg, 4.74 mmol, 367 μL , 1.50當量)。在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用 H_2O (10 mL)稀釋且用DCM(3 $\times$ 10 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1)純化殘餘物，得到標題化合物(1.0 g, 95%產率)。黃色油， ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.35-4.19 (m, 2H), 3.74-3.47 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.55-2.14 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 3H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0732】 步驟G. 甲烷磺酸3-(2-乙炔基吡咯啉-2-基)丙酯。向2-乙炔基-2-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (1.0 g, 3.02 mmol, 1.0當量) 於ACN (5.0 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4.0 M, 5.0 ml, 6.63當量)。在0℃下攪拌混合物0.5小時。接著，將混合物升溫至15℃且攪拌12小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到標題化合物 (1.0 g, 粗物質)；白色固體。

【0733】 步驟H. 7a-乙炔基六氫-1H-吡吡。向甲烷磺酸3-(2-乙炔基吡咯啉-2-基)丙酯 (1.0 g, 4.32 mmol, 1.0當量) 於ACN (20 mL) 中之溶液中添加K₂CO₃ (5.97 g, 43.2 mmol, 10.0當量)。在15℃下攪拌混合物2小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物 (270 mg, 兩個步驟，產率：66%)；黃色油。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 3.87-3.53 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 4H)。

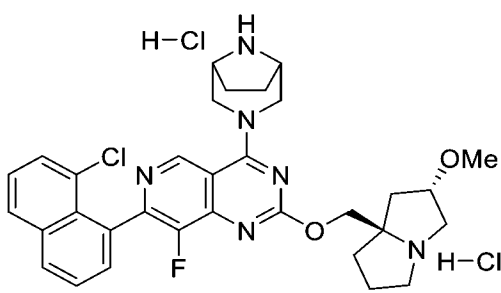
【0734】 步驟I. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡吡-7a-基)乙炔基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(2-氯-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 186 μmol, 1.0當量) 及7a-乙炔基六氫-1H-吡吡 (126 mg, 929 μmol, 5.0當量) 於TEA (1.0 mL) 及ACN (1.0 mL) 中之溶液中添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.1 mg, 37.2 μmol, 0.2當量)、CuI (35.4 mg, 186 μmol, 1.0當量)。在80℃下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用H₂O (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (80 mg, 67%產率)；黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 637.2。

【0735】 步驟J. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(2-(六氫-1H-吡吡-7a-

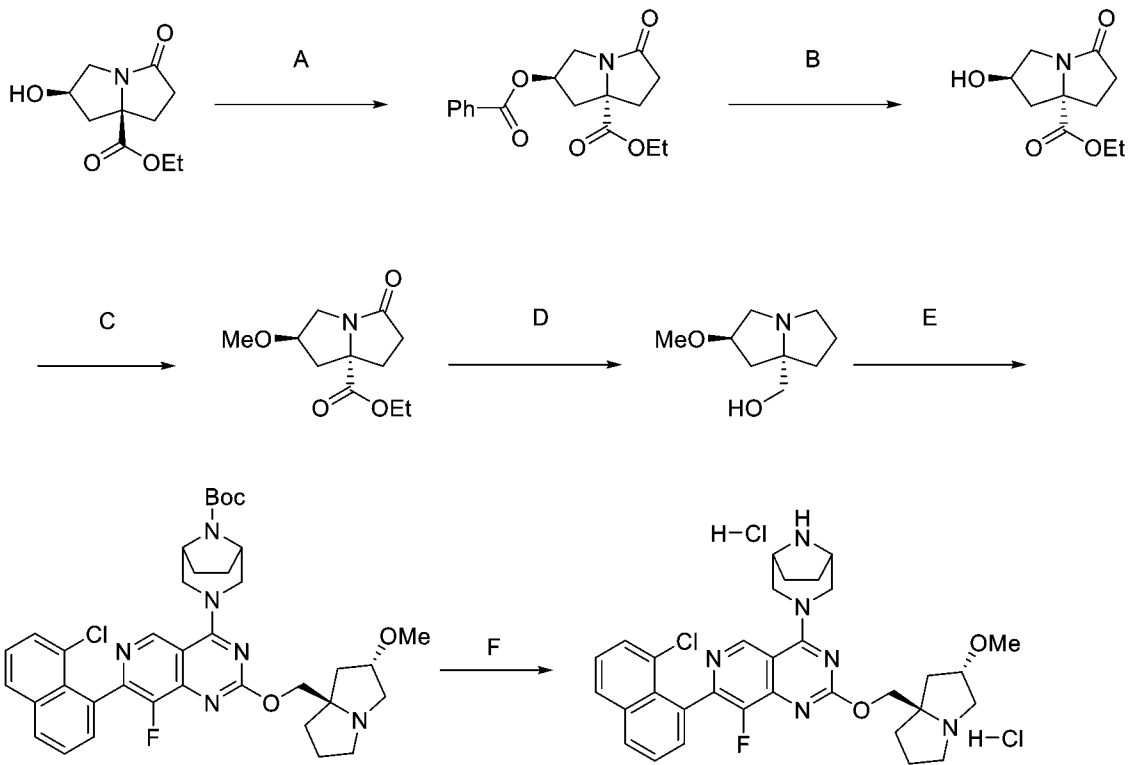
基)乙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)乙炔基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(80 mg, 126 μ mol, 1.0當量)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加Pd/C(20 mg, 10%純度)。懸浮液在真空中脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂(15 psi)下,在20°C下攪拌混合物1小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮,得到標題化合物(80 mg, 粗物質)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 641.3。

步驟K. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(2-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(2-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(80 mg, 125 μ mol, 1.0當量)於ACN(1.0 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷(4.0 M, 1.14 ml, 36.6當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後,在減壓下濃縮反應混合物,得到殘餘物。藉由製備型HPLC(管柱: Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μ m; 移動相: [水(0.225% FA)-ACN]; B%: 7%-37%, 11分鐘)純化殘餘物且凍乾,得到標題化合物(15.7 mg, 1.6 FA, 兩個步驟, 產率: 20%); 黃色固體。¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.24 (s, 1H), 8.15 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 2H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.97-3.83 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 4H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.27-1.88 (m, 12H)。LCMS [ESI, M+1]: 541.3。

實施例219



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽



【0736】 步驟A. 2-(苯甲醯氧基)-5-側氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯。將2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯 (2.7:1 順式:反式) (0.25 g, 1.17 mmol)、THF (5.86 mL)、三苯基磷 (0.461 g, 1.76 mmol) 及苯甲酸 (0.214 g, 1.76 mmol) 之混合物冷卻至0℃。逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯 (0.34 ml, 1.76 mmol) 且將混合物升溫至室溫。在1.5小時之後，混合物用乙酸乙酯稀釋且用10% K₂CO₃洗滌一次。有機物經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。使用10至70% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由管柱層析純化粗物質，得到呈透明油狀之2-(苯甲醯氧基)-5-側氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯 (126 mg, 0.397 mmol, 34%)，基於NMR分析測定其僅為反式非對映異構體 (外消旋)。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.95, (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.24 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.72-2.90 (m, 3H), 2.42-2.53 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 2H), 1.32 (t, 6.8 Hz, 3H) ppm。

【0737】 步驟B. 2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯。在室溫下將2-(苯甲醯氧基)-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (0.233 g, 0.734 mmol)、MeOH (1.47 ml, 0.734 mmol) 及碳酸鉀 (0.0203 g, 0.147 mmol) 攪拌1小時。用少量水及EtOAc稀釋混合物且用EtOAc萃取水層3次。合併之有機物經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。使用乙酸乙酯作為溶離劑藉由管柱層析純化粗物質，得到呈白色粉末狀之2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯 (反式外消旋體) (99.0 mg, 0.497 mmol, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (s, 1H), 3.85 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.17-3.25 (m, 1H), 2.64-2.84 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.21 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H) ppm。

【0738】 步驟C. 2-甲氧基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯。向2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯 (反式外消旋體) (0.04 g, 0.201 mmol)、氧化銀 (I) (0.186 g, 0.803 mmol) 及乙腈 (1.00 mL) 之混合物中逐滴添加碘甲烷 (0.100 ml, 1.61 mmol)。在室溫下攪拌混合物48小時，接著用乙酸乙酯稀釋，過濾，在真空中濃縮且未經進一步純化即使用。

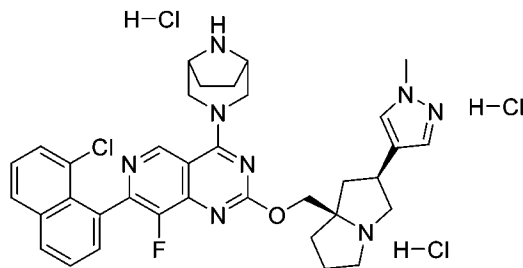
【0739】 步驟D. (2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇。將含2-甲氧基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯 (0.0395 g, 0.185 mmol) 之THF (0.37 mL) 冷卻至0°C且逐滴添加氫化鋰鋁 (1 M THF溶液) (0.55 ml, 0.55 mmol)。將混合物加熱至70°C保持4小時。混合物用乙醚稀釋，冷卻至0°C且用21 μ L水淬滅，接著添加21 μ L 15% NaOH水溶液及63 μ L水。將容器升溫至室溫且攪拌15分鐘。

向混合物中添加無水硫酸鎂。攪拌混合物15分鐘，接著過濾且濃縮。該物質以粗物質形式用於下一反應中。

【0740】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將二噁烷 (0.21 mL)、(2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇 (反式外消旋體) (17.5 mg, 0.0254 mmol)、(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.030 g, 0.054 mmol)、RuPhos鈀環G3 (1.77 mg, 0.00212 mmol) 及碳酸鉀 (0.0414 g, 0.127 mmol) 裝入配備有攪拌棒之10 mL壓力容器壓力容器中。混合物用氬氣充氣5分鐘且接著密封且加熱至90°C保持8小時。將混合物冷卻至室溫，過濾，在真空中濃縮且用5至15% MeOH/DCM (具有1% NH₄OH作為調節劑) 溶離藉由管柱層析純化，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (17.5 mg, 0.0254 mmol, 60%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 689.3 (M+H)。

【0741】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽。用二氯甲烷 (1 mL) 稀釋(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.0175 g, 0.025 mmol)。向經攪拌之混合物中添加HCl (4 M於二噁烷中) (1 ml, 0.025 mmol)。在25分鐘之後，在真空中移除揮發物，得到呈黃色固體狀之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽 (13.1 mg, 0.0198 mmol, 78%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 589.3 (M+H)。

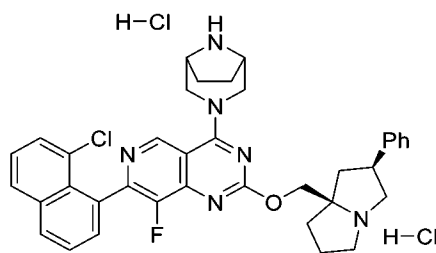
實施例220



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶參-鹽酸鹽

【0742】 用(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇鹽酸鹽(順式外消旋體)代替(2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇,根據實施例219步驟E-F合成,得到呈順式外消旋體形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽(0.033 g, 0.044 mmol, 98%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 639.3 (M+H)。

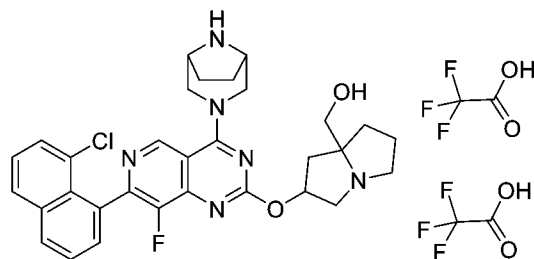
實施例221



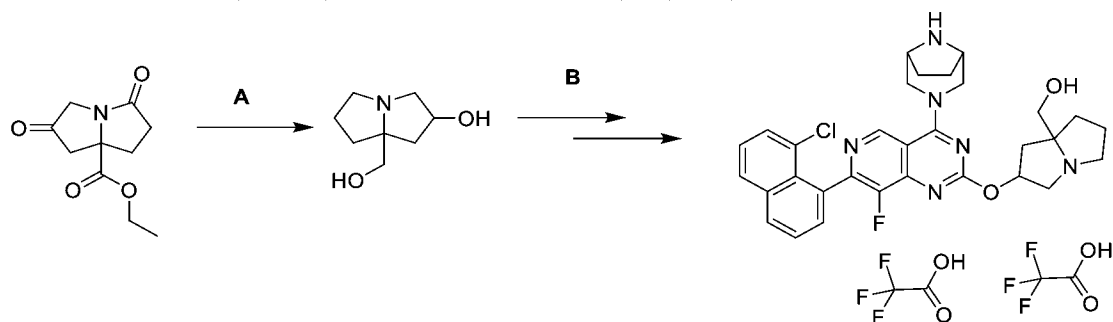
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-苯基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽

【0743】 用(2-苯基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇(順式外消旋體)代替(2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇,根據實施例219步驟E-F合成(14.2 mg, 0.0200 mmol, 95%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 635.3 (M+H)。

實施例222



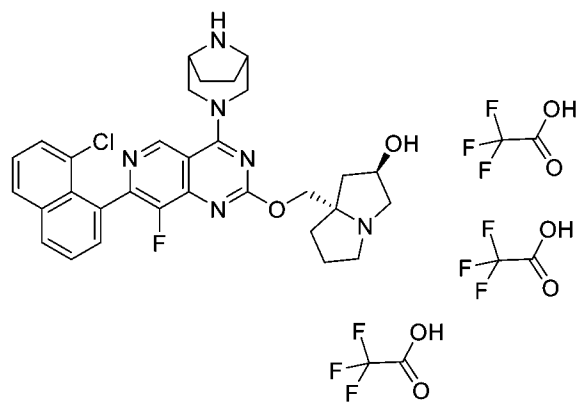
(2-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇雙三氟乙酸鹽



【0744】 步驟A. 7a-(羥基甲基)六氫-1H-吡喃-2-醇。將含2,5-二側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯（1 g，4.7 mmol）之THF（9.5 ml，4.7 mmol）冷卻至0°C且逐滴添加氫化鋰鋁（1.0 M於THF中）（14 ml，14 mmol）。在攪拌10分鐘之後，將混合物加熱至70°C保持2小時。混合物用乙醚稀釋，冷卻至0°C且藉由添加539 μ L水、539 μ L 15% NaOH水溶液及1617 μ L水來淬滅。將容器升溫至室溫且攪拌15分鐘。向混合物中添加無水硫酸鎂。攪拌混合物15分鐘，接著過濾。在真空中濃縮溶液且以粗物質形式用於下一反應中。

【0745】 步驟B：用7a-(羥基甲基)六氫-1H-吡喃-2-醇代替(2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇，根據實施例219步驟E-F合成標題化合物。藉由製備型C18 HPLC（Gilson，5-50% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化粗殘餘物。合併含有所需產物之溶離份且凍乾，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之(2-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（5.00 mg，0.00623 mmol，16.2%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.3 (M+H)。

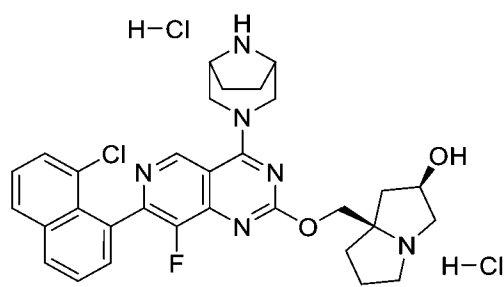
實施例223



7a-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡叻-2-醇雙-2,2,2-三氟乙酸酯

【0746】 用7a-(羥基甲基)六氫-1H-吡叻-2-醇代替((2-甲氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲醇，根據實施例219步驟E-F合成。藉由製備型C18 HPLC（ Gilson，5-50% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化粗殘餘物。合併含有所需產物之溶離份且凍乾隔夜，得到7a-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡叻-2-醇雙-2,2,2-三氟乙酸酯（ 5.00 mg，0.00623 mmol，16.2%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.3 (M+H)。

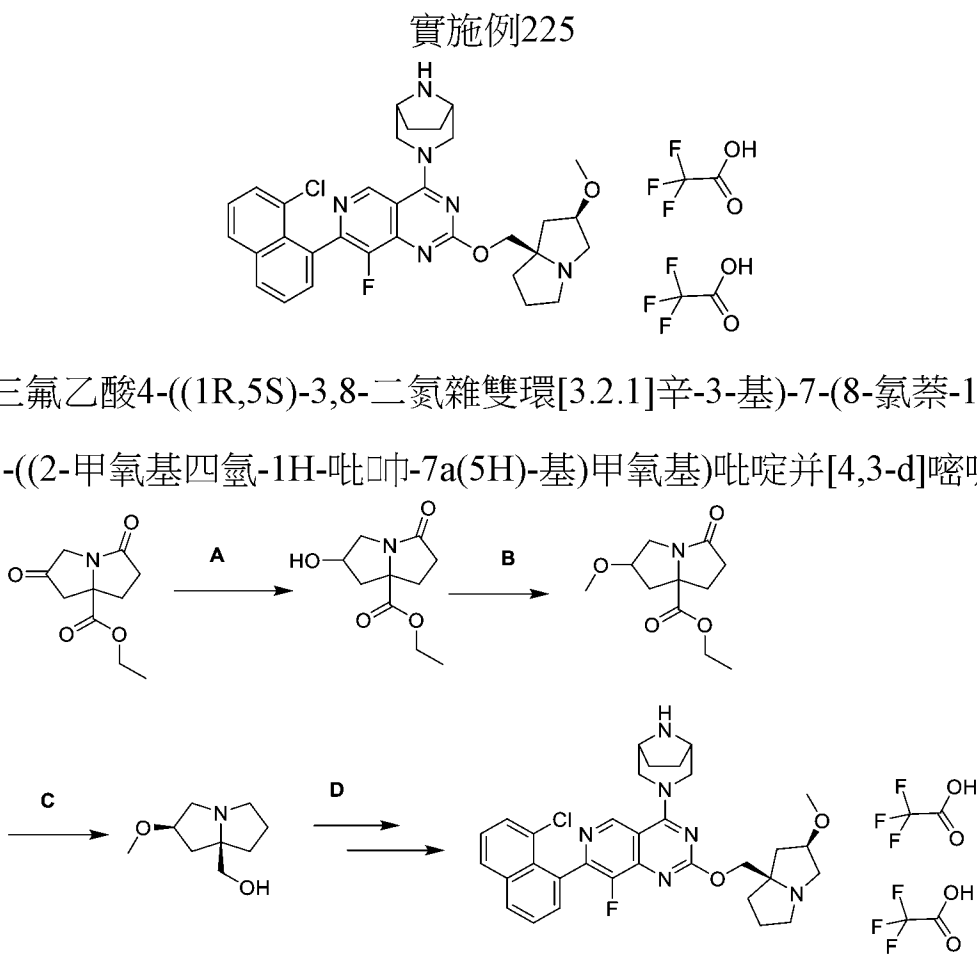
實施例224



7a-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡叻-2-醇雙鹽酸鹽

【0747】 用7a-(羥基甲基)六氫-1H-吡叻-2-醇代替(2-甲氧基四氫-1H-吡叻

-7a(5H)-基)甲醇，根據實施例219步驟E-F合成，得到呈無色固體、順式外消旋體狀之(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇雙鹽酸鹽 (6.07 mg，0.0099 mmol，100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.3 (M+H)。



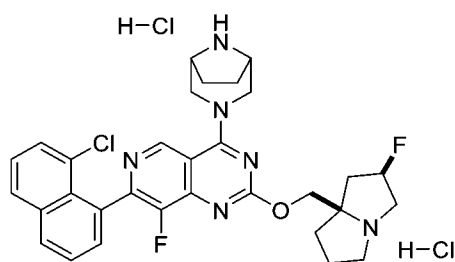
【0748】 步驟A. 2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯。在0℃下，向經攪拌之2,5-二側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (2.25 g，10.7 mmol) 於MeOH (35.5 mL) 中之溶液中添加純淨的呈固體狀之NaBH₄ (0.101 g，2.66 mmol)。在15分鐘之後，用10%碳酸鉀水溶液淬滅反應物且分離各層。用25%異丙醇/二氯甲烷萃取水層3次。合併有機相，經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮，得到呈褐色固體狀之2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯 (1.85 g，8.68 mmol，81.4%)。

【0749】 步驟B. 2-甲氧基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯。將2-側氧基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯(0.235 g, 1.10 mmol)及DMF(2.20 ml, 1.10 mmol)裝入10 mL梨形燒瓶中且冷卻至0°C。添加氫化鈉(0.0529 g, 1.32 mmol)且攪拌混合物5分鐘。逐滴添加碘甲烷(0.0823 ml, 1.32 mmol)且將混合物升溫至室溫。在16小時之後,混合物用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層。有機層用鹽水洗滌5次且在真空中濃縮,得到產物,其以粗物質形式用於下一反應中。

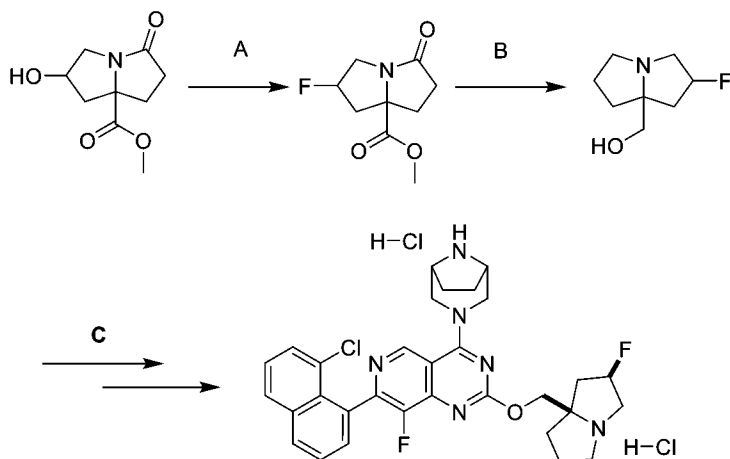
【0750】 步驟C. 2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇。將含粗2-甲氧基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯(0.063 g, 0.28 mmol)之THF(0.55 ml, 0.28 mmol)冷卻至0°C且逐滴添加氫化鋰鋁(1 M於THF中)(0.83 ml, 0.83 mmol)。在攪拌10分鐘之後,將混合物加熱至70°C保持2小時。混合物用乙醚稀釋,冷卻至0°C且相繼用32 µL水、32 µL 15% NaOH水溶液及96 µL水淬滅。將容器升溫至室溫且攪拌15分鐘。向混合物中添加無水硫酸鎂。攪拌混合物15分鐘,接著過濾。在真空中濃縮溶液且以粗物質形式用於下一反應中。

【0751】 步驟D. 根據實施例219步驟E-F合成標題化合物。用5至95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA作為調節劑)溶離藉由製備型HPLC純化粗殘餘物。合併含有產物之溶離份且凍乾隔夜,得到呈順式外消旋體形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙-2,2,2-三氟乙酸酯(3.63 mg, 0.00616 mmol, 76%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 589.2 (M+H)。

實施例226



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽

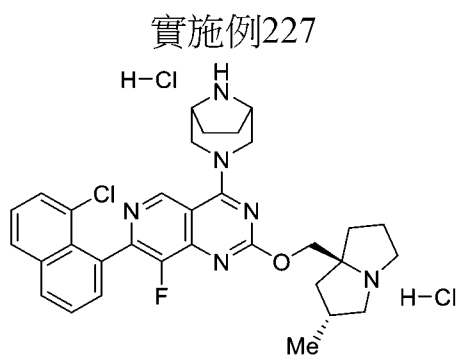


【0752】 步驟A. 2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯。在-78℃下，藉由注射器向經攪拌之2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯（0.0490 g，0.250 mmol）於二氯甲烷（0.67 ml，0.22 mmol）中之溶液中添加純淨的脫氧加氟物（0.044 ml，0.25 mmol）。將反應物緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。將混合物加熱至40℃保持4小時，冷卻至室溫，用甲醇淬滅且攪拌5分鐘。在真空中濃縮粗物質且用0至100% EtOAc/己烷溶離藉由管柱層析純化。合併含有所需產物之溶離份且濃縮，得到呈透明油狀之2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯（7.00 mg，0.033 mmol，13%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.49 (m, 1H), 3.91-4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.32-3.47 (m, 1H), 2.77-3.01 (m, 2H), 2.39-2.54 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.73-1.92 (m, 1H) ppm。

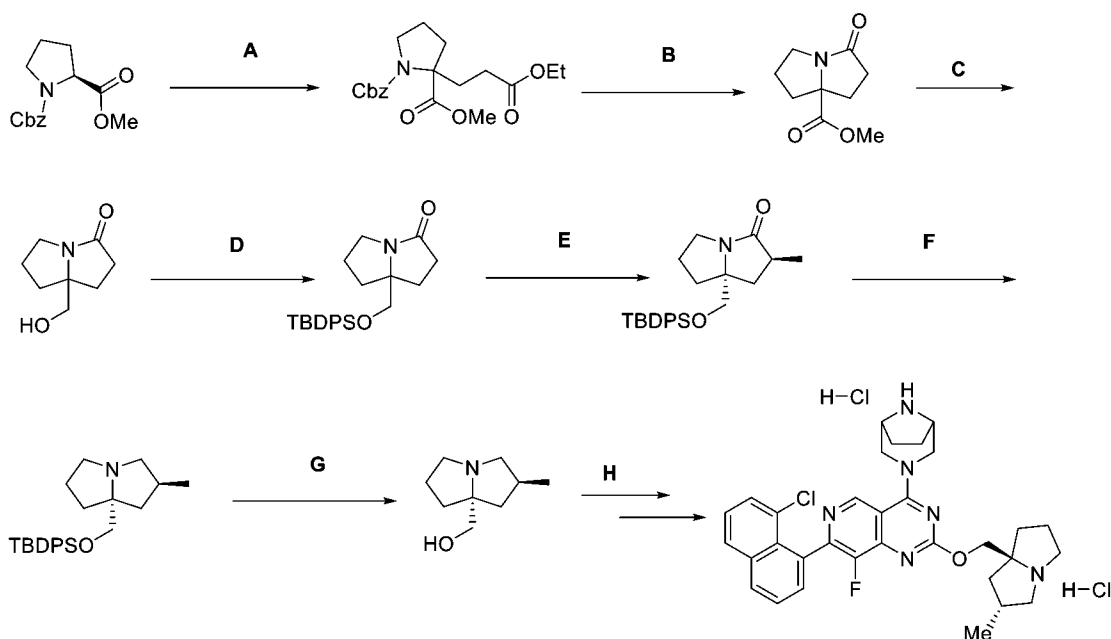
【0753】 步驟B. (2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇。將含2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯（0.015 g，0.0697 mmol）之THF（0.139 ml，0.0697 mmol）冷卻至0℃且逐滴添加氫化鋰鋁（1 M於THF中）（0.209 ml，0.209 mmol）。

將混合物加熱至70°C保持4小時。混合物用乙醚稀釋，冷卻至0°C且藉由相繼添加8 μ L水、8 μ L 15% NaOH水溶液及24 μ L水來淬滅。將容器升溫至室溫且攪拌15分鐘。向混合物中添加無水硫酸鎂。攪拌混合物15分鐘，接著過濾。在真空中移除揮發物，得到呈黃色油狀之(2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲醇，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0754】 步驟C. 用(2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲醇代替(2-甲氧基四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲醇，根據實施例219步驟E-F合成4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽，得到呈順式外消旋體狀之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽 (3.84 mg, 0.00591 mmol, 80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 (M+H)。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲基四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽



【0755】 步驟A. 2-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯。將含(S)-吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯 (3.40 ml, 15.2 mmol) 之四氫呋喃 (76 mL) 冷凍至-78°C 且接著藉由注射器，經5分鐘週期添加二異丙基醯胺鋰 (2 M THF溶液) (9.11 ml, 18.2 mmol)。在-78°C 下攪拌混合物1小時。添加純淨的3-溴丙酸乙酯 (5.827 ml, 45.58 mmol)。在完成添加之後，移除冷卻浴。攪拌混合物3小時，用飽和氯化銨溶液及水淬滅且用EtOAc萃取。萃取物經硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮。用20%至70% EtOAc/己烷溶離藉由管柱層析純化粗物質。該物質以粗物質形式用於下一反應中。

【0756】 步驟B. 3-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯。將2-(3-乙氧基-3-側氧基丙基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯 (2.97 g, 8.17 mmol)、甲醇 (81.7 mL) 及二羥基鈣 (1.15 g, 1.63 mmol) 置放於密封燒瓶中且在氮氣下，在室溫下攪拌。經由雙壁氣球用H₂吹掃混合物。在室溫下攪拌混合物1小時。容器用N₂吹掃5分鐘且接著經GF/F紙過濾。在真空中移除揮發物且在甲苯中產生混合物 (81.7 ml, 8.17 mmol)。在110°C 下加熱混合物隔夜，濃縮且用0至10% MeOH/DCM (具有1% NH₄OH作為添加劑) 溶離藉由管柱層析純化，得到呈橙色油狀之3-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯 (860 mg, 4.69 mmol, 57%)。¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 3H), 1.63-1.17 (m, 1H) ppm。

【0757】 步驟C. 7a-(羥基甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮。將3-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸甲酯 (0.86 g, 4.7 mmol) 及甲醇 (9.4 mL) 冷卻至0°C且緩慢添加肼化鈉 (0.71 g, 19 mmol)。將混合物升溫至室溫，接著觀測到顯著放熱。將容器置放於冰浴中10分鐘以攪拌。移除冰浴且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，攪拌5分鐘且用水及乙酸乙酯稀釋。分離各層。用25% IPA/DCM洗滌水層3次。合併之有機物經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮，得到產物，其以粗物質形式用於下一反應中。

【0758】 步驟D. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮。合併7a-(羥基甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮 (0.59 g, 3.8 mmol)、二氯甲烷 (7.6 mL)、1H-咪唑 (0.39 g, 5.8 mmol) 及第三丁基氯二苯矽烷 (1 mL, 4 mmol) 且在室溫下攪拌72小時。用DCM稀釋混合物且用水洗滌有機物2次。有機物經 Na_2SO_4 脫水，在真空中濃縮且用0至100% EtOAc/己烷作為溶離劑藉由管柱層析純化，得到呈白色粉末狀之7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮 (760 mg, 1.93 mmol, 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.66 (m, 4H), 7.36-7.47 (m, 6H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.45-3.54 (m, 2H), 2.76-2.95 (m, 2H), 2.26-2.43 (m, 2H), 1.78-2.02 (m, 4H), 1.45-1.57 (m, 1H)。1.06 (s, 9H) ppm。

【0759】 步驟E. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-甲基六氫-3H-吡喃-3-酮。將7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮 (0.76 g, 1.93 mmol) 及四氫呋喃 (5.52 mL, 1.93 mmol) 置放於 N_2 下且冷卻至-78°C。經由注射器向攪拌溶液中逐滴添加二異丙基醯胺鋰 (2 M THF溶液) (1.26 mL, 2.51 mmol) 且攪拌混合物30分鐘。經由注射器逐滴添加碘甲烷 (0.15 mL, 2.5 mmol)

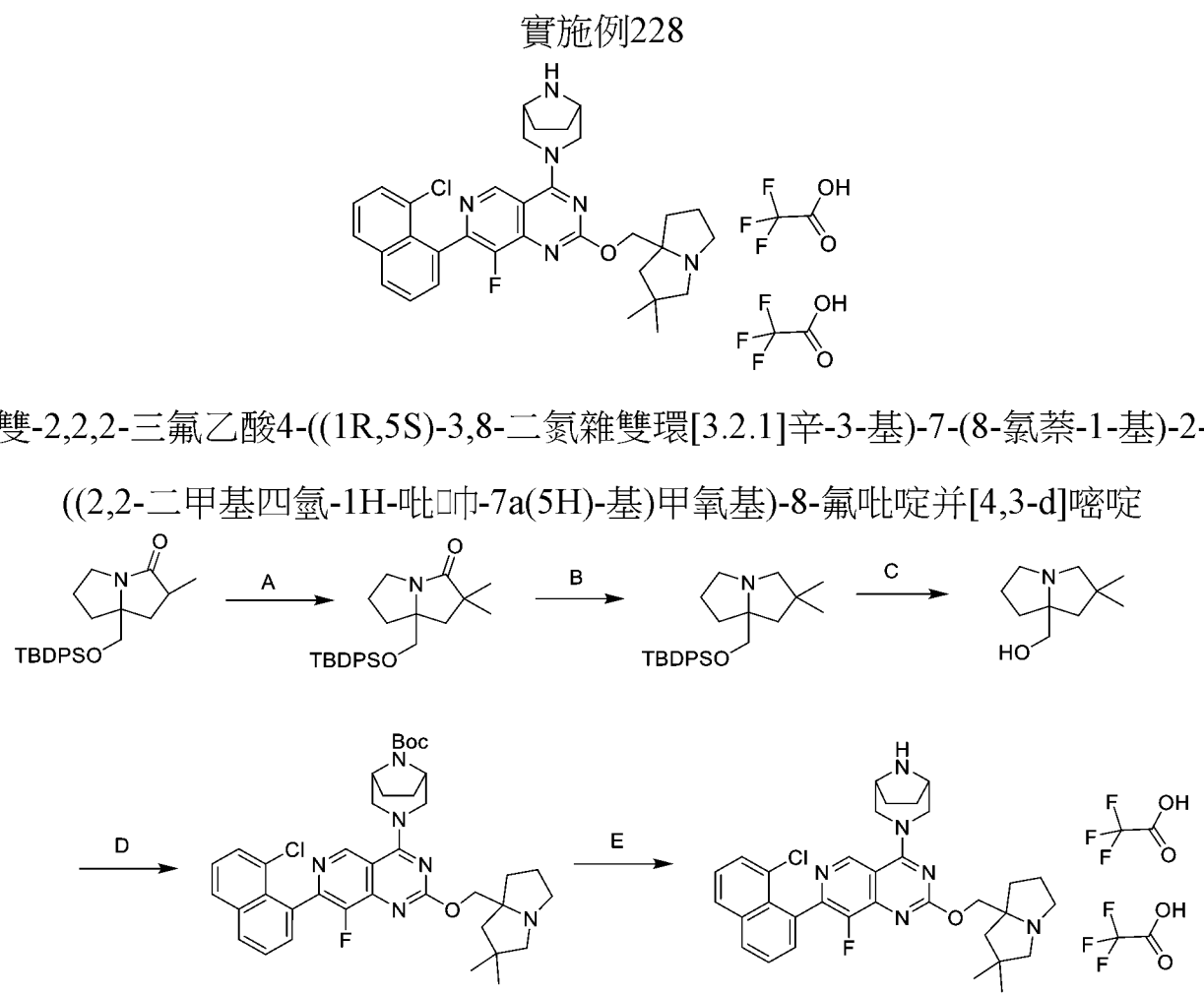
且攪拌反應物3小時。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅混合物。用EtOAc萃取溶液3次。經合併之有機層經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。用10至90%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑藉由管柱層析純化混合物，得到呈黃色油狀之7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-甲基六氫-3H-吡啶-3-酮 (384 mg, 0.942 mmol, 49%)，分離反式外消旋體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.36-7.47 (m, 6H), 3.62-3.72 (m 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 2H), 2.47-2.55 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 3H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H) ppm。

【0760】 步驟F. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-甲基六氫-1H-吡啶。將含(2R,7aS)-7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-甲基六氫-3H-吡啶-3-酮 (0.192 g, 0.471 mmol) 之THF (1.9 mL) 冷卻至0°C且逐滴添加氫化鋰鋁 (1 M THF溶液) (1.41 ml, 1.41 mmol)。將混合物加熱至70°C保持4小時。將混合物冷卻至室溫，用乙醚稀釋，冷卻至0°C且相繼用54 μL水、54 μL 15% NaOH水溶液及162 μL水淬滅。將容器升溫至室溫且攪拌15分鐘。向混合物中添加無水硫酸鎂。攪拌混合物15分鐘，接著過濾。用乙醚洗滌濾餅且在真空中濃縮合併之有機物且產物以粗物質形式用於下一反應中。

【0761】 步驟G. (2-甲基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇。經由注射器用HF吡啶溶液 (70% HF, 0.46 mmol, 120 μL)逐滴處理7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-甲基六氫-1H-吡啶 (141 mg, 0.358 mmol) 及THF (1.1 mL) 且在室溫下攪拌混合物16小時。混合物用10%K₂CO₃水溶液淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層。用二氯甲烷萃取水層3次。接著，水層用鹽水稀釋且用25% IPA/DCM萃取4次。合併之有機萃取物經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮，得到黃色油，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0762】 步驟H. 用(2-甲基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇代替(2-甲氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇，根據實施例219步驟E-F合成標題化合物，得到4-

((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽，反式外消旋體（10.0 mg，0.0155 mmol，99%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3 (M+H)。



【0763】 步驟A. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,2-二甲基六氫-3H-吡喃-3-酮。將7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2-甲基六氫-3H-吡喃-3-酮（0.07 g，0.17 mmol）及四氫呋喃（0.49 mL）置放於N₂下且冷卻至-78℃。經由注射器向攪拌溶液中逐滴添加二異丙基醯胺鋰（2 M THF溶液）（0.17 ml，0.34 mmol）且攪拌混合物45分鐘。經由注射器逐滴添加碘甲烷（0.0160 ml，0.258 mmol）且攪拌3小時。用飽和NH₄Cl水溶液淬滅混合物。用EtOAc萃取溶液3次，合併之有機物經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。用0至80% EtOAc/Hex藉由管柱層

析純化混合物，得到呈黃色油狀之7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,2-二甲基六氫-3H-吡啶-3-酮 (60 mg, 0.142 mmol, 83%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.67 (m, 4H), 7.36-7.47 (m, 6H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.15 (s, 6H), 1.06 (s, 9H) ppm。

【0764】 步驟B. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,2-二甲基六氫-1H-吡啶。將含7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,2-二甲基六氫-3H-吡啶-3-酮 (0.06 g, 0.14 mmol) 之無水THF (0.57 ml, 0.14 mmol) 冷卻至 0°C 且逐滴添加氫化鋰鋁 (1 M於THF中) (0.43 ml, 0.43 mmol)。將混合物加熱至 70°C 保持4小時。將混合物冷卻至室溫，用乙醚稀釋，冷卻至 0°C 且用16 μL 水淬滅。向混合物中添加16 μL 15%NaOH水溶液，接著添加48 μL 水。將容器升溫至室溫且攪拌15分鐘。向混合物中添加無水硫酸鎂。攪拌混合物15分鐘，接著過濾。用乙醚洗滌濾液且在真空中濃縮合併之有機物。產物未經進一步純化即使用，無色油。

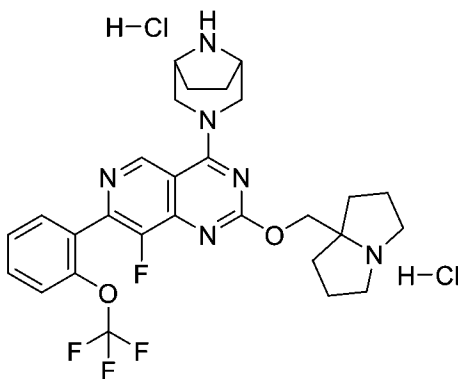
【0765】 步驟C. (2,2-二甲基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇。合併7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,2-二甲基六氫-1H-吡啶 (0.051 g, 0.13 mmol) 與含4 M HCl之二噁烷 (1.6 ml, 6.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。在真空中移除揮發物且在5 mL ACN中產生粗混合物，且用2 mL己烷洗滌4次。在真空中濃縮乙腈，得到褐色油且產物未經進一步純化即使用。

【0766】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將甲苯 (0.30 mL)、((2,2-二甲基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.020 g, 0.12 mmol)、(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.033 g, 0.06 mmol)、碳酸鉀 (0.025 g, 0.18 mmol)、BINAP (0.0075 g, 0.012 mmol) 及二乙醯氧基鈣 (0.0013 g, 0.0060

mmol) 裝入配備有攪拌棒之10 mL玻璃壓力容器中。混合物用氬氣充氣5分鐘，接著密封且加熱至110°C 保持12小時。將容器冷卻至室溫且過濾混合物，在真空中濃縮且用0至20% MeOH/DCM (具有1% NH₄OH作為添加劑) 溶離藉由管柱層析純化，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (15 mg, 0.022 mmol, 36%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 687.3 (M+H)。

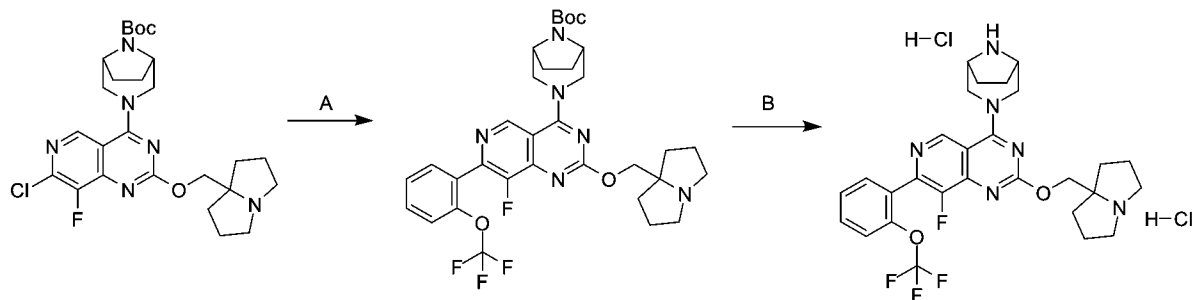
【0767】 步驟E. 雙-2,2,2-三氟乙酸4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。在室溫下攪拌(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.015 g, 0.022 mmol) 及2,2,2-三氟乙酸 (1 mL) 15分鐘。在真空中移除揮發物且用5至95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC Gilson純化粗殘餘物，得到呈外消旋體形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶雙-2,2,2-三氟乙酸酯 (3.60 mg, 0.0044 mmol, 20%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 587.2 (M+H)。

實施例229



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧

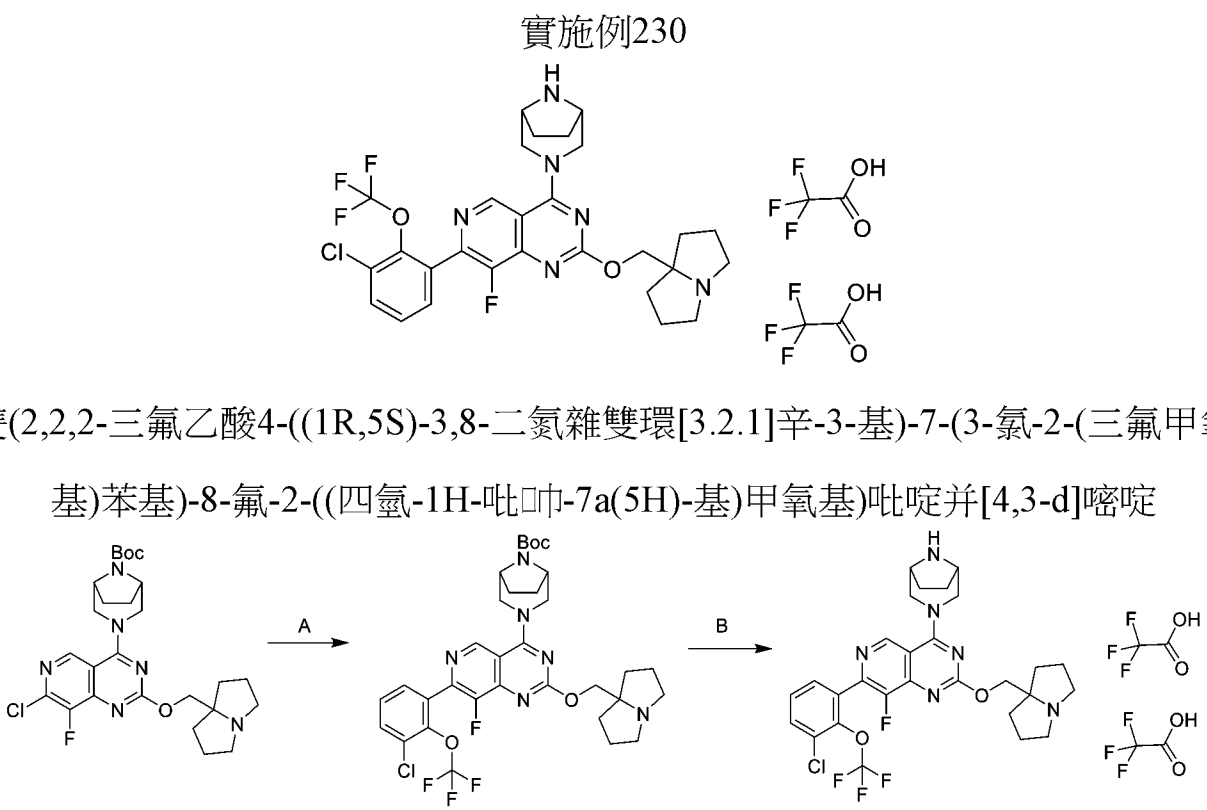
基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽



【0768】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將二噁烷 (0.625 mL)、(2-(三氟甲氧基)苯基)酮酸 (0.0193 g, 0.0937 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.0333 g, 0.0625 mmol)、RuPhos鈀環Gen.3 (0.0026 g, 0.0031 mmol) 及碳酸鉀 (2 M水溶液) (0.093 ml, 0.19 mmol) 裝入配備有攪拌棒之10 mL玻璃壓力容器中。混合物用氬氣充氣5分鐘，接著密封且加熱至90°C保持8小時。將混合物冷卻至室溫且用水及EtOAc稀釋。用EtOAc萃取水層3次。合併之有機物經Na₂SO₄脫水，在真空中濃縮且用0至20% MeOH/DCM (具有1% NH₄OH作為添加劑) 溶離藉由管柱層析純化，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (246 mg, 0.0373 mmol, 60%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 659.3 (M+H)。

【0769】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽。將(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.03 g, 0.046 mmol)、二氯甲烷 (0.5 ml, 0.046 mmol) 及含4 M HCl之二噁烷 (1.14 ml, 4.55 mmol) 裝入25 mL梨形燒瓶中。在室溫下攪拌混合物15分鐘且接著在真空中

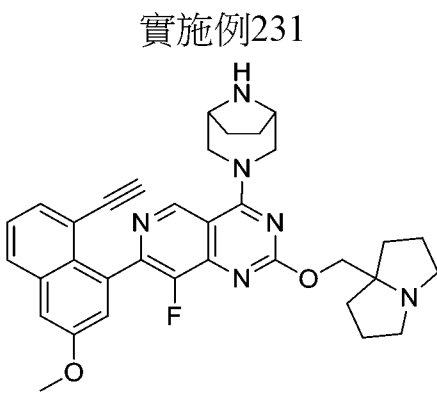
移除揮發物，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽（25.0 mg，0.0396 mmol，87%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.2 (M+H)。



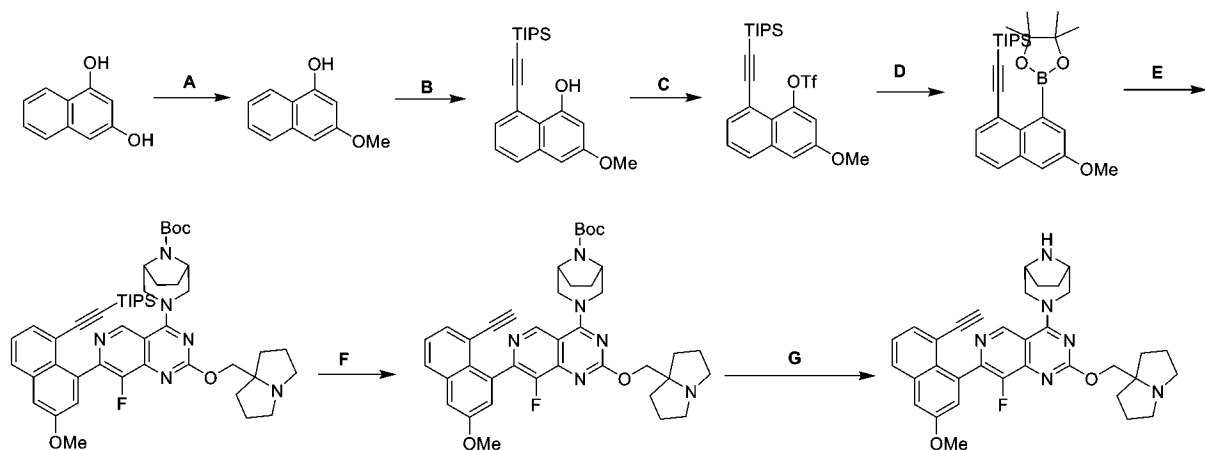
【0770】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.044 g, 0.083 mmol)、(3-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)酮酸(0.01 g, 0.042 mmol)、2 M K₂CO₃水溶液(0.062 ml, 0.12 mmol)、二噁烷(0.42 mL)及RuPhos Palladacycle G3(0.0017 g, 0.0021 mmol)裝入配備有攪拌棒之10 mL玻璃壓力容器中。混合物用氬氣充氣5分鐘，接著密封且加熱至90℃保持8小時。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯及水稀釋。分離各層。用乙酸乙酯萃取水層3次。合併之有機物經Na₂SO₄脫水，

在真空中濃縮且用0至20% MeOH/DCM（具有1% NH₄OH作為添加劑）溶離藉由管柱層析純化，得到不純的產物，其以粗物質形式用於下一反應中。

【0771】 步驟B. 雙-2,2,2-三氟乙酸4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將(1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.02 g，0.0072 mmol）裝入25 mL梨形燒瓶中且用二氯甲烷（0.5 mL）及鹽酸（4 M於二噁烷中）（0.5 ml，0.0072 mmol）稀釋。在室溫下攪拌混合物15分鐘且接著在真空中濃縮。用5-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA作為添加劑）溶離藉由製備型C18 HPLC純化粗殘餘物。合併含有所需產物之溶離份且凍乾隔夜，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-(三氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（0.001 g，0.0012 mmol，17%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 593.2 (M+H)。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0772】 步驟A. 3-甲氧基萘-1-醇。在0℃下，將HCl氣體充氣至萘-1,3-二醇（15 g，93.6 mmol，1.0當量）於MeOH（10 mL）中之溶液中10分鐘，在20℃下攪拌混合物2小時。將混合物濃縮至乾燥。藉由逆相HPLC（0.1% FA條件）純化殘餘物，得到標題化合物（10.7 g，56.9 mmol，61%產率）。棕色固體。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃-d） δ = 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.99 (s, 1H)。LCMS (ESI, M+1): 175。

【0773】 步驟B. 3-甲氧基-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-醇。在40℃下攪拌3-甲氧基萘-1-醇（5 g，28.7 mmol，1.0當量）、(溴乙炔基)三異丙基矽烷（9 g，34.4 mmol，1.2當量）、K₂CO₃（3.97 g，28.7 mmol，1.0當量）、二氯釕;1-異丙基-4-甲基-苯（2.64 g，4.31 mmol，0.15當量）及NaOAc（470.93 mg，5.74 mmol，0.2當量）於DCE（3 mL）中之混合物16小時。在完成之後，混合物用水（100 mL）稀釋，用乙酸乙酯（100 mL）萃取。有機層用飽和鹽水（100 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮至乾燥。藉由逆相HPLC（0.1% FA條件）純化殘餘物，得到標題化合物（10.5 g，28.13 mmol，98%產率）。棕色油。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃-d） δ = 9.23 (s, 1H), 7.70~7.68 (d, J = 8.0, 1H), 7.49~7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33~7.29 (m, 1H), 6.76~6.75 (m, 1H), 6.70~6.69 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.29~1.09 (m, 21H)。LCMS (ESI, M+1): 355。

【0774】 步驟C. [3-甲氧基-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯。在-30℃下，向3-甲氧基-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-醇 (3.0 g, 8.46 mmol, 1.0當量)於二氯甲烷(30 mL)中之混合物中添加DIEA(2.19 g, 16.9 mmol, 2.95 ml, 2.0當量)及Tf₂O(3.58 g, 12.7 mmol, 2.09 ml, 1.5當量)。在-40℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，混合物用(20 mL)水稀釋且接著分離。用飽和鹽水(15 mL)洗滌有機層。用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取水相且用飽和鹽水(6 mL)洗滌合併之有機層。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0)純化殘餘物，得到標題化合物(3.76 g, 91%產率)。黃色固體。R_f=0.5(10:1，石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.74-7.70 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.20-1.14 (m, 19H)。LCMS (ESI, M+1): 487。

步驟D. 三異丙基-[2-[6-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基]矽烷。向[3-甲氧基-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]三氟甲烷磺酸酯(1.28 g, 2.63 mmol, 1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(1.34 g, 5.26 mmol, 2.0當量)於二噁烷(20 mL)中之混合物中添加KOAc(774 mg, 7.89 mmol, 3.0當量)。將混合物脫氣且接著在N₂下向上述混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(192 mg, 263 μmol, 0.10當量)。在N₂下，在110℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯(20 mL)及水(25 mL)稀釋且接著分離。用乙酸乙酯(20 mL)萃取水相且合併之有機層用飽和鹽水(25 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=50/1)純化殘餘物兩次。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物(555 mg, 23%產率)。紅色油。R_f=0.6(10:1，石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.70-7.66 (m, 2H),

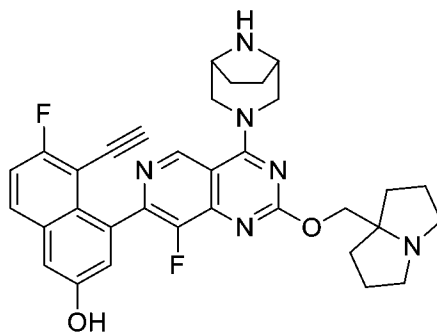
7.42 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.43 (s, 12H), 1.16 (s, 21H)。LCMS (ESI, M+1): 465。

【0775】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-甲氧基-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (55 mg, 103 μ mol, 1.0當量)、三異丙基-[2-[6-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1-萘基]乙炔基]矽烷 (62.3 mg, 134 μ mol, 1.30當量)及Cs₂CO₃ (101 mg, 310 μ mol, 3.0當量)於二噁烷 (1.5 mL)及H₂O (0.5 mL)中之混合物脫氣。接著，向上述混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (7.55 mg, 10.3 μ mol, 0.10當量)且在N₂下，在100℃下攪拌混合物2.5小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯 (10 mL)及水 (15 mL)稀釋且接著分離。用乙酸乙酯 (2×10 mL)萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (15 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂, 乙酸乙酯/甲醇=10/1)及逆相急驟[水 (FA, 0.1%)/乙腈]純化，得到標題化合物 (21 mg, 8.8%產率)。棕色固體。R_f=0.25 (10:1, 二氯甲烷:甲醇)。LCMS (ESI, M+1): 835。

【0776】 步驟F. (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-甲氧基-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (77.0 mg, 33.2 μ mol, 1.0當量, 36%純度)於DMF (2 mL)中之混合物中添加CsF (25.2 mg, 166 μ mol, 6.12 μ L, 5.0當量)。在25℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物未經處理即直接純化。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (33 mg, 粗物質)。

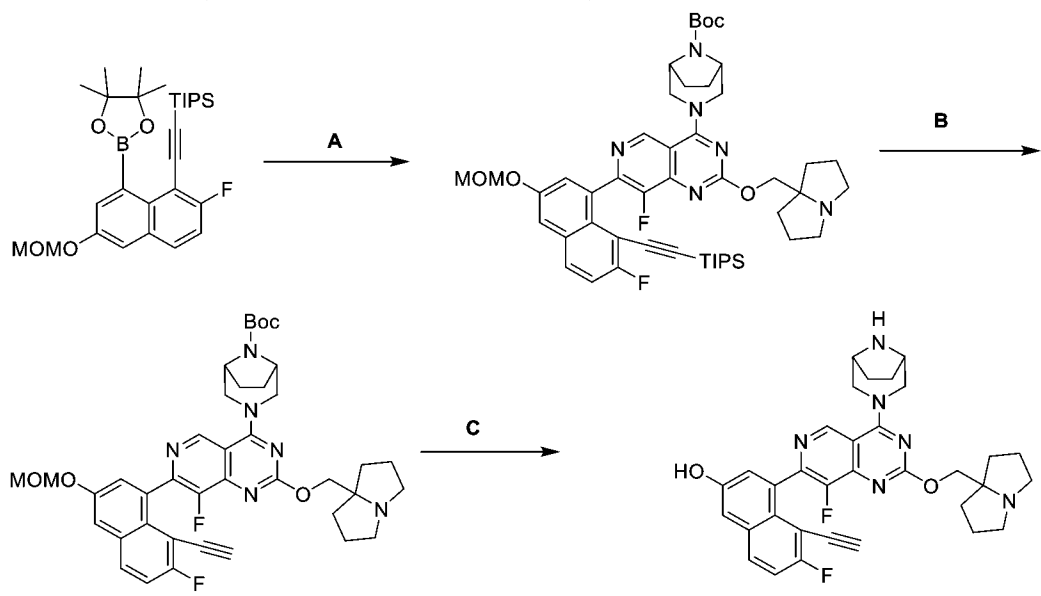
【0777】 步驟G. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下，向(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (33.0 mg, 33.5 μ mol, 1.0當量) 於乙腈 (0.5 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1 ml, 119當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物且用濃NaHCO₃ (3 mL) 將pH值調節至9。接著，用乙酸乙酯 (4 mL) 及水 (2 mL) 稀釋混合物，接著分離。用乙酸乙酯 (2×4 mL) 萃取水相，合併之有機層用飽和鹽水 (6 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Shim-pack C18 150×25×10 μ m；移動相：[水 (0.225% FA)-ACN]；B%：7%-37%，10 min) 純化殘餘物，得到標題化合物 (8.92 mg，兩個步驟，44%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.09 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.97 (dd, J = 1.0, 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.66 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (br t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.25-2.02 (m, 8H), 2.00-1.92 (m, 2H)。LCMS (ESI, M/2+1, M+1): 290, 579。

實施例232



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)

甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



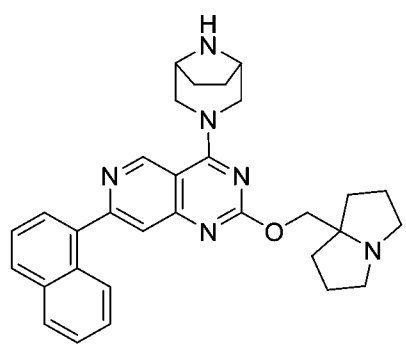
【0778】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯（100 mg，188 μmol，1.00當量）、碳酸鉀（122 mg，375 μmol，2.00當量）於二噁烷（3.00 mL）及水（1.00 mL）中之混合物在真空中脫氣且用氮氣吹掃若干次。接著，添加Pd(dppf)Cl₂（13.7 mg，18.8 μmol，0.1當量）及((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（144 mg，281 μmol，1.50當量）且用氮氣吹掃若干次。在氮氣氛圍下，在100℃下攪拌反應物1小時。過濾反應物且在真空中濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠層析（石油醚/乙酸乙酯=10/1至二氯甲烷/甲醇=10/1）純化殘餘物，得到標題化合物（40.0 mg，24%產率）。棕色固體；LCMS [ESI, M+1]: 883.5。

【0779】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]

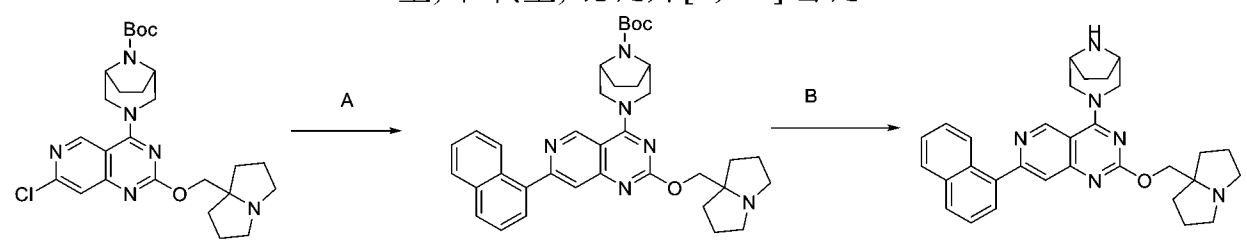
嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40.0 mg, 45.3 μmol , 1.00 當量) 於DMF (0.50 mL) 中之溶液中添加氟化鉀 (34.4 mg, 226 μmol , 8.35 μL , 5.00 當量) 且在25°C下攪拌反應物1小時。反應物用乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀釋, 用鹽水 (2 $\times$ 10.0 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且在真空中濃縮, 得到標題化合物 (20.0 mg, 61%產率)。棕色油; LCMS [ESI, M+1]: 727.3。

步驟C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇。在25°C下攪拌 (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20.0 mg, 27.5 μmol , 1.00 當量) 於乙腈 (0.50 mL) 及HCl•二噁烷 (0.50 mL) 中之溶液0.5小時。在25°C下, 在真空中濃縮反應物, 得到殘餘物。接著, 用飽和碳酸氫鈉水溶液 (0.50 mL) 將殘餘物調節至約pH 7且用DCM (2 $\times$ 10.0 mL) 萃取水相。合併之有機相用鹽水 (2 $\times$ 10.0 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且在真空中濃縮, 得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150 $\times$ 50 mm $\times$ 10 μm ; 移動相: [水 (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 min) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (6.42 mg, 39%產率)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.90 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 6.0, 9.2 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 4.61 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.45 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71-3.45 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 6H); LCMS [ESI, M+1]: 583.2。

實施例233



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(萘-1-基)-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

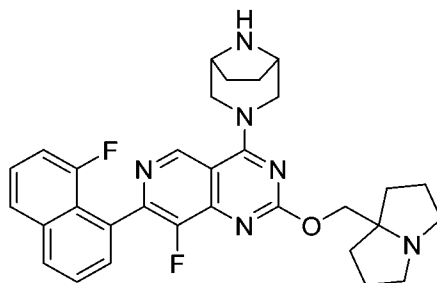


【0780】 步驟A. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(萘-1-基)-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (300 mg, 524 μmol, 1.0當量)、1-萘基硼酸 (180 mg, 1.05 mmol, 2.0當量) 於二噁烷 (6 mL) 及H₂O (2 mL) 中之混合物中一次性添加Cs₂CO₃ (512 mg, 1.57 mmol, 3.0當量)、Pd(PPh₃)₄ (60.6 mg, 52.4 μmol, 0.1當量)。在90℃下攪拌混合物2小時。反應混合物用水 (10 mL) 淬滅，接著用水 (10 mL) 稀釋且用EtOAc (20 mL) 萃取。合併之有機層用飽和氯化鈉溶液 (20 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, DCM:MeOH=50:1-10:1) 純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(2-(((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.31 g, 77%產率)。黃色固體；LCMS (ESI, M+1): 607。

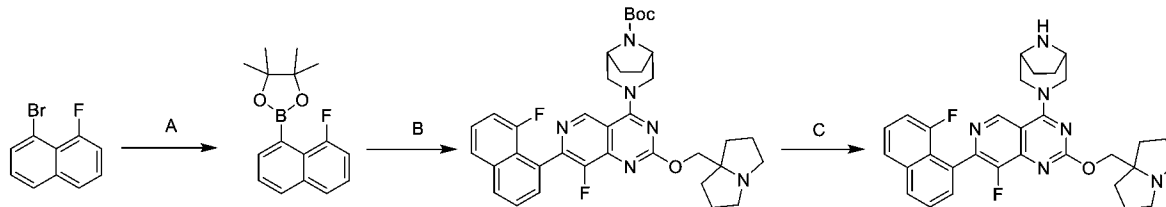
【0781】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(萘-1-基)-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(7-(萘-1-基)-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (300 mg, 494 μmol , 1當量) 及MeCN (2 mL) 之混合物中一次性添加HCl/二噁烷 (4 M, 1 ml, 8.09當量)。在25°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮殘餘物, 得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA ACN)]; B%: 15%-45%, 9分鐘) 純化殘餘物, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (8.97 mg, 3.5%產率)。灰白色固體; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 4.54 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H)。LCMS (ESI, $M+1$): 507。

實施例234



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0782】 步驟A. 2-(8-氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷在 N_2 下, 向1-溴-8-氟萘 (300 mg, 1.33 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.02 g, 4.00 mmol, 3.0當量) 及KOAc

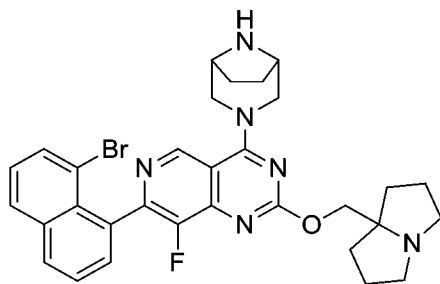
(457.88 mg, 4.67 mmol, 3.5當量)於DMSO(6 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (48.8 mg, 66.7 μmol, 0.05當量)。在N₂下，在80℃下攪拌混合物3小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯(8 mL)稀釋，用水(15 mL)洗滌且接著分離。用乙酸乙酯(10 mL)萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水(3×10 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=0/1-10/1)純化殘餘物，得到2-(8-氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(220 mg, 61%產率)。黃色固體。R_f=0.7 (5:1，石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.90-7.86 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 0.8, 7.6, 11.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 12H)。

【0783】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(120 mg, 225 μmol, 1.0當量)、2-(8-氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(79.6 mg, 293 μmol, 1.3當量)及Cs₂CO₃(220 mg, 675 μmol, 3.0當量)於二噁烷(3 mL)及H₂O(1 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(16.47 mg, 22.51 μmol, 0.10當量)。在90℃下攪拌混合物5小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯(8 mL)及水(8 mL)稀釋且接著分離。用乙酸乙酯(2×8 mL)萃取水相，合併之有機層用飽和鹽水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(33 mg, 22%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.02 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.70-4.52 (m, 2H), 4.39 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H),

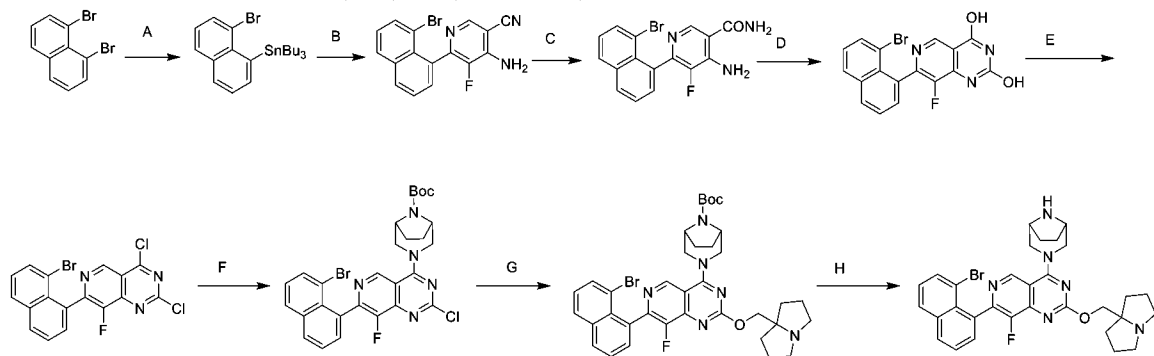
3.78-3.58 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.65 (td, $J = 6.8, 10.0$ Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 2.0-1.94 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。 LCMS [ESI, M+1]: 643。

【0784】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下，向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (45 mg, 70.0 μ mol, 1.0 當量) 於乙腈 (0.5 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1 mL, 57當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。接著，用飽和Na₂CO₃溶液將pH值調節至9且用EtOAc (2×8 mL) 萃取混合物。將有機層脫水且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 18%-48%, 10 min) 純化殘餘物，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (18.69 mg, 49%產率)。白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.02 (s, 1H), 7.98 (td, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.11 (ddd, $J = 0.8, 7.6, 12.4$ Hz, 1H), 4.65 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.54 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.67 (br s, 3H), 3.59 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.64 (td, $J = 6.8, 10.0$ Hz, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 8H), 1.70-1.64 (m, 2H)。 LCMS [ESI, M+1, M/2+1]: 543, 272。

實施例235



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-溴萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0785】 步驟A. (8-溴萘-1-基)三丁基錫烷。在 -70°C 下，經40分鐘向1,8-二溴萘（12 g，41.9 mmol，1.0當量）於THF（550 mL）中之溶液中添加n-Buli（2.5 M，16.8 mL，1.0當量）且接著向混合物中添加三丁基(氯)錫烷（13.7 g，41.9 mmol，11.3 mL，1.0當量）。在 -50°C 下攪拌混合物1小時且升溫至 20°C 保持12小時。反應混合物用水（500 mL）稀釋且用乙酸乙酯（ 3×500 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（500 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水（0.1%甲酸）/乙腈]純化殘餘物，得到呈黃色油狀之(8-溴萘-1-基)三丁基錫烷（14 g，67%產率）。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ = 7.89-7.78 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.64-1.50 (m, 6H), 1.42-1.19 (m, 12H), 0.89 (t, J =7.2 Hz, 9H)。

【0786】 步驟B. 4-胺基-6-(8-溴萘-1-基)-5-氟菸鹼腈。將(8-溴萘-1-基)三丁基錫烷（2.0 g，4.03 mmol，1.0當量）、4-胺基-6-氯-5-氟菸鹼腈（根據中間物10合成，1.18 g，6.85 mmol，1.7當量）、CuI（230 mg，1.21 mmol，0.3當量）、BINAP（502 mg，806 μmol ，0.2當量）及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （294 mg，403 μmol ，0.1當量）於

甲苯 (20 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下，在100°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用水 (50 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20/1至3/1) 純化且藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸) /乙腈]進一步純化，得到4-胺基-6-(8-溴萘-1-基)-5-氟菸鹼腈 (1 g, 23%產率)。黃色固體；¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.42 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (br s, 2H)。LCMS [ESI, M+1]: 344。

【0787】 步驟C. 4-胺基-6-(8-溴萘-1-基)-5-氟菸鹼醯胺。在30°C下攪拌4-胺基-6-(8-溴萘-1-基)-5-氟菸鹼腈 (500 mg, 1.46 mmol, 1.0當量) 於H₂SO₄ (4.60 g, 46.9 mmol, 2.50 ml, 32.1當量) 中之溶液1小時。在反應完成之後，將反應混合物倒入冰冷水 (10 mL) 中。用飽和Na₂CO₃水溶液將混合物調節至約pH 8且用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之4-胺基-6-(8-溴萘-1-基)-5-氟菸鹼醯胺 (400 mg, 76%產率) 且未經純化即用於下一步驟中。LCMS [ESI, M+1]: 362。

【0788】 步驟D. 7-(8-溴萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇。在0°C下，向4-胺基-6-(8-溴萘-1-基)-5-氟菸鹼醯胺 (400 mg, 1.11 mmol, 1.0當量) 於DMF (8 mL) 中之溶液中添加NaH (88.8 mg, 2.22 mmol, 60%純度, 2.0當量)。在0°C下攪拌反應混合物1小時。向混合物中添加CDI (270 mg, 1.67 mmol, 1.5當量)。在75°C下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物倒入冰水 (20 mL) 中且用HCl (2 M) 酸化至約pH 5。過濾混合物且用水 (3×10 mL) 洗滌濾餅。獲得呈黃色固體狀之7-(8-溴萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇 (300 mg, 70%產率) 且未經純化即用於下一步驟中。LCMS [ESI, M+1]: 388。

【0789】 步驟E. 7-(8-溴萘-1-基)-2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。向7-(8-溴萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇(250 mg, 647 μ mol, 1.0當量)於POCl₃ (4.12 g, 26.9 mmol, 2.50 ml, 41.5當量)中之溶液中添加DIEA (418 mg, 3.24 mmol, 563 μ L, 5.0當量)且在110°C下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮混合物, 得到呈棕色油狀之7-(8-溴萘-1-基)-2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(270 mg, 粗物質)且未經純化即用於下一步驟中。LCMS [ESI, M+1]: 424。

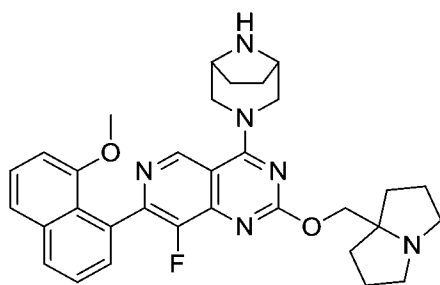
【0790】 步驟F. (1R,5S)-3-(7-(8-溴萘-1-基)-2-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向7-(8-溴萘-1-基)-2,4-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶(270 mg, 638 μ mol, 1.0當量)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加DIEA (824 mg, 6.38 mmol, 1.11 ml, 10.0當量)及3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(203 mg, 957 μ mol, 1.5當量)。在-40°C下攪拌混合物0.5小時。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物(290 mg, 73%產率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 9.13 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.77-4.30 (m, 4H), 3.76 (br s, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 9H)。LCMS [ESI, M+1]: 600。

【0791】 步驟G. (1R,5S)-3-(7-(8-溴萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(8-溴萘-1-基)-2-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(200 mg, 333 μ mol, 1.0當量)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加DIEA (129 mg, 1.0 mmol, 174 μ L, 3.0當量)及(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二

氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (94.3 mg, 667 μmol , 2.0當量)。在90°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸) / 乙腈]純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (130 mg, 54%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 705。

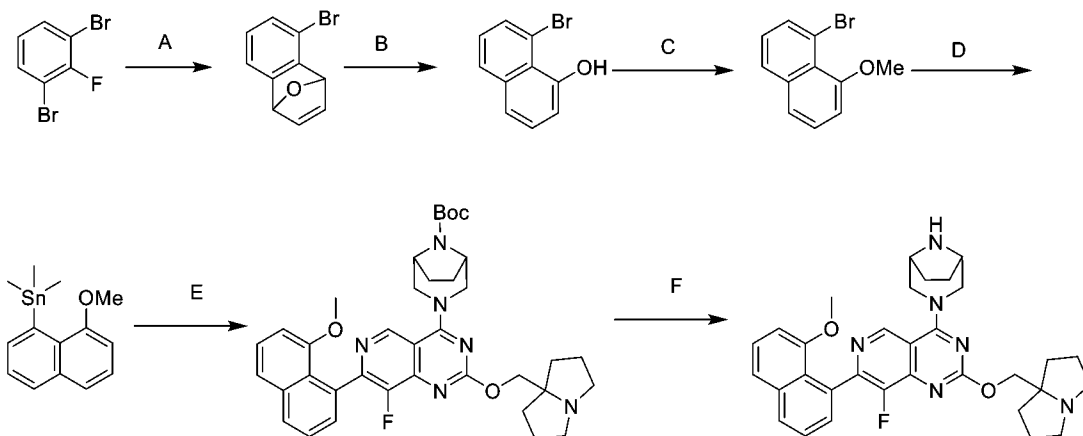
【0792】 步驟H. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-溴萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(7-(8-溴萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40 mg, 56.8 μmol , 1.0當量) 於ACN (0.5 mL) 中之溶液中添加 $\text{HCl} \cdot \text{二噁烷}$ (4 M, 284 μL , 1.0當量)。在30°C下攪拌混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物且用水 (2 mL) 稀釋。用飽和 NaHCO_3 水溶液將混合物調節至約pH 8且用乙酸乙酯(3乙酸乙酯物調) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 min) 純化殘餘物。收集所需溶離份且凍乾, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (10 mg, 29%產率)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ = 9.07 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 5.2, 12.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.80 - 3.61 (m, 4H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.72 (m, 10H)。LCMS [ESI, M+1]: 605。

實施例236



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-

7-(8-甲氧基萆-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0793】 步驟A. 5-溴-1,4-二氫-1,4-環氧基萆。在N₂下，在-20℃下向1,3-二溴-2-氟苯（5.0 g，19.7 mmol，1.0當量）及呋喃（2.68 g，39.4 mmol，2.86 ml，2.0當量）於甲苯（70 mL）中之混合物中一次性添加n-Buli（2.5 M於己烷中，9.45 ml，1.2當量）。在-20℃下攪拌混合物30分鐘，接著升溫至25℃且攪拌15.5小時。在完成之後，用水（100 mL）淬滅反應混合物。過濾反應混合物且分離溶液。用乙酸乙酯（3×100 mL）萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[C18，含0.1% FA之水，0-65% MeCN]純化殘餘物，得到5-溴-1,4-二氫-1,4-環氧基萆（2.1 g，47%產率）；黃色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 5.65-5.55 (m, 2H)。

【0794】 步驟B. 8-溴萆-1-醇。在N₂下，在25℃下向5-溴-1,4-二氫-1,4-環氧基萆（2.10 g，1.0當量）於EtOH（50.0 mL）中之溶液中添加HCl（5.15 g，141 mmol，11.7 ml，30%純度，15.0當量）。在78℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，

在真空中濃縮反應混合物。藉由逆相急驟層析[C18，含0.1% FA之水，0-80% MeCN]純化殘餘物，得到8-溴萘-1-醇（1.8 g，88%產率）。紅色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.98 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.0, 15.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H)

【0795】 步驟C. 1-溴-8-甲氧基-萘。在N₂下，在25°C下向8-溴萘-1-醇（2.90 g，1.0當量）於CH₃CN（30 mL）中之混合物中添加K₂CO₃（5.39 g，3.0當量）及MeI（18.5 g，10.0當量）。在25°C下攪拌混合物3小時。反應混合物用H₂O（30 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×30 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（80 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18，含0.1% FA之水，0-78% MeCN]純化殘餘物，得到1-溴-8-甲氧基-萘（2.86 g，93%）。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.80-7.72 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

【0796】 步驟D. (8-甲氧基-1-萘基)-三甲基-錫烷。在N₂下，在25°C下向1-溴-8-甲氧基-萘（2.56 g，1.0當量）及三甲基(三甲基錫烷基)錫烷（10.6 g，32.4 mmol，6.72 ml，3.0當量）於甲苯（30 mL）中之混合物中一次性添加Pd(PPh₃)₄（1.25 g，1.08 mmol，0.1當量），在110°C下攪拌混合物16小時。反應混合物用H₂O（30 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×30 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（80 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1）純化殘餘物，得到(8-甲氧基-1-萘基)-三甲基-錫烷（12.6 g，73%產率）。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.82 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 0.31 (s, 9H)。

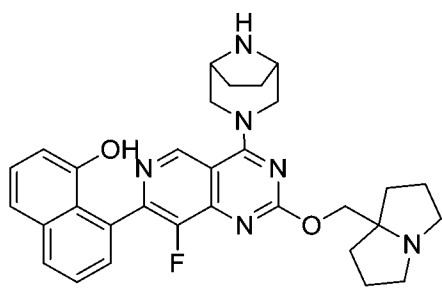
【0797】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-甲氧基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-

7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，在25°C下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 1.0當量)及(8-甲氧基-1-萘基)-三甲基-錫烷(150 mg, 2.5當量)於二噁烷(20.0 mL)及甲苯(8 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(13.7 mg, 18.8 μmol, 0.1當量)及BINAP(23.4 mg, 37.5 μmol, 0.2當量)及CuI(10.7 mg, 56.3 μmol, 0.3當量)。在N₂下，在90°C下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用H₂O(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(80 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-60% MeCN]純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-甲氧基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(40.0 mg, 29%產率)。黃色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 8.97 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.59 (br t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 4.36 (br s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 5H), 1.76-1.65 (m, 5H), 1.48-1.46 (m, 9H)。LCMS [ESI, M+1]: 655。

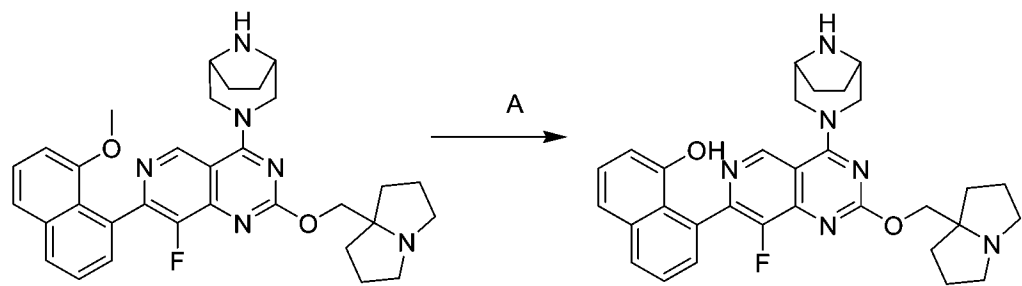
【0798】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲氧基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在N₂下，在0°C下向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-甲氧基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(45 mg, 68.7 μmol, 1.0當量)於ACN(0.5 mL)中之溶液中一次性添加HCl•二噁烷(4 M, 0.5 mL)。在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用H₂O(10 mL)稀釋，鹼化且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗

滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由製備型HPLC(Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：22%-52%，10 min) 純化殘餘物且接著凍乾，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲氧基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(13.9 mg，35%產率)。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 9.00 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 10H)。LCMS [ESI, M+1]:555。

實施例237



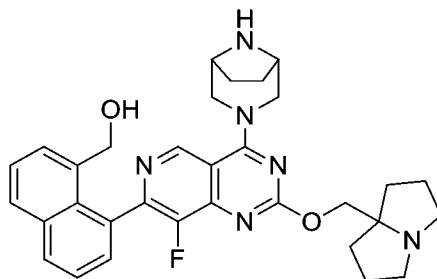
8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-醇



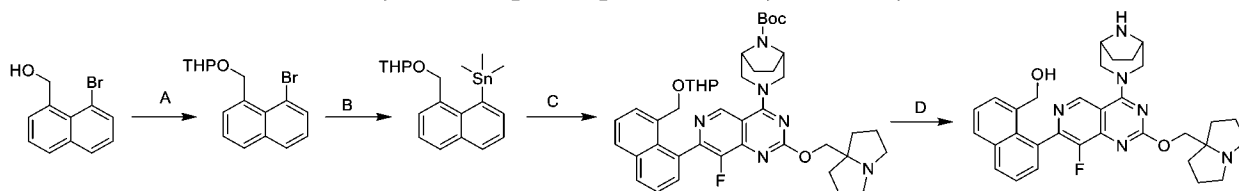
步驟A. 8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-醇。在N₂下，在0℃下向4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲氧基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(40.0 mg，61.1 μmol，1.0當量)於DCM

(0.5 mL) 中之溶液中一次性添加 BBr_3 (115 mg, 458 μmol , 7.5當量)。在 0°C 下攪拌混合物0.5小時。反應混合物用 H_2O (5 mL) 及 ACN (1 mL) 稀釋。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 $150 \times 25 \times 10 \mu\text{m}$; 移動相: [水 (0.225% FA)- ACN]; B%: 10%-40%, 10分鐘純化溶液。收集所需溶離份且凍乾, 得到8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-醇 (4.89 mg, 14%產率)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ = 9.06 (s, 1H), 8.44 (br s, 2H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.61-4.52 (m, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.84 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.35-2.06 (m, 8H), 2.05-1.86 (m, 4H)。LCMS [ESI, $\text{M}+1$]:541。

實施例238



(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)甲醇



【0799】 步驟A. 2-[(8-溴-1-萘基)甲氧基]四氫吡喃。向(8-溴-1-萘基)甲醇 (2.1 g, 8.86 mmol, 1.0當量) 於二氯甲烷 (42 mL) 中之溶液中添加 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (168 mg, 886 μmol , 0.1當量) 及DHP (1.49 g, 17.7 mmol, 1.62 ml, 2.0當量)。

在25℃下攪拌混合物2小時且在真空中濃縮混合物。藉由矽膠層析（石油醚/乙酸乙酯10/1至3/1）純化殘餘物，得到2-[(8-溴-1-萘基)甲氧基]四氫吡喃（2.7 g，95%產率）。無色油；Rf = 0.80（石油醚/乙酸乙酯10/1）。

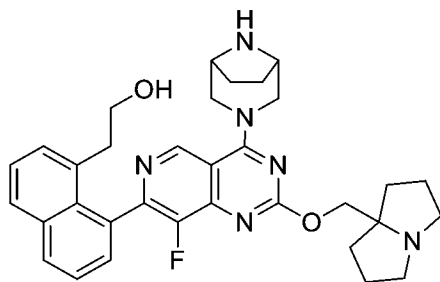
【0800】 步驟B. 三甲基-[8-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-1-萘基]錫烷。向2-[(8-溴-1-萘基)甲氧基]四氫吡喃（700 mg，2.18 mmol，1.0當量）於甲苯（14 mL）中之溶液中添加Pd(PPh₃)₄（252 mg，218 μmol，0.1當量）及三甲基(三甲基錫烷基)錫烷（2.86 g，8.72 mmol，1.81 mL，4.0當量）。在N₂下，在110℃下攪拌混合物12小時。反應混合物用水（20 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×20 mL）萃取。將經合併有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水（0.1%甲酸）/乙腈]純化殘餘物，得到三甲基-[8-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-1-萘基]錫烷（500 mg，56%產率）。黃色油；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 7.90 - 7.72 (m, 4H), 7.53 - 7.38 (m, 2H), 5.47 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 3H), 0.58 - 0.36 (m, 9H)。

【0801】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（270 mg，506 μmol，1.0當量）、三甲基-[8-(四氫吡喃-2-基氧基甲基)-1-萘基]錫烷（410 mg，1.01 mmol，2.0當量）、BINAP（63.1 mg，101 μmol，0.2當量）、CuI（28.9 mg，152 μmol，0.3當量）及Pd(dppf)Cl₂（37.1 mg，50.6 μmol，0.1當量）於甲苯（6.0 mL）中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下，在100℃下攪拌混合物16小時。反應混合物用水（15 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×20 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（15 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃

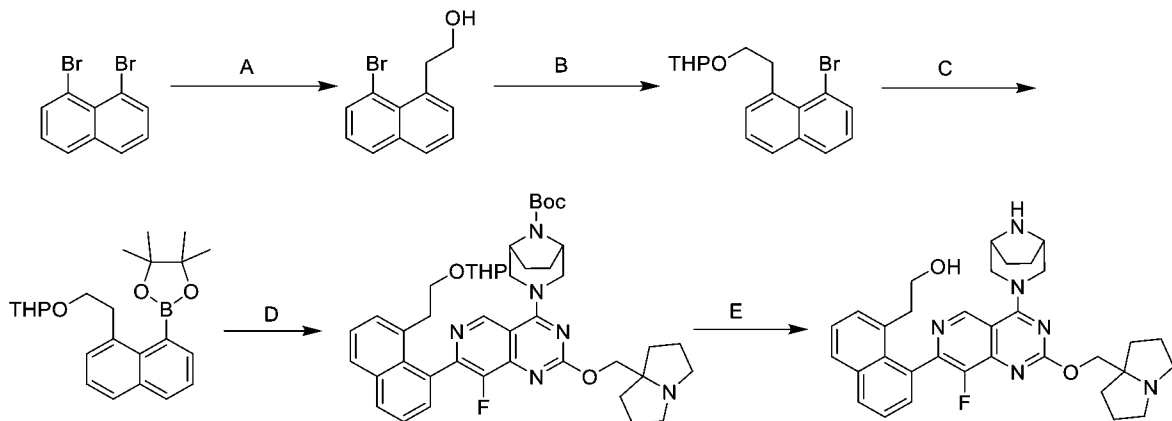
縮。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 23%產率)。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]:739。

【0802】 步驟D. (8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)甲醇。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(50 mg, 67.7 μ mol, 1.0當量)於乙腈(0.5 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷(4 M, 1.0 mL)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。濃縮混合物且用水(1.0 mL)稀釋反應混合物。接著，用飽和NaHCO₃水溶液將混合物調節至約pH 8且用二氯甲烷(3×5.0 mL)萃取，用鹽水(5.0 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC(管柱：Waters X bridge 150×25 mm×5 μ m；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：15%-45%，10 min)純化殘餘物。收集所需溶離份且在真空中濃縮以移除乙腈。將混合物凍乾，得到標題化合物(11.9 mg, 31%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ = 8.96 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 0.9, 7.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.70 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 6H), 1.75 - 1.62 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]:555。

實施例239



2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)乙-1-醇



【0803】 步驟A. 2-(8-溴-1-萘基)乙醇。在 -65°C 下，向1,8-二溴萘（10 g，35.0 mmol，1.0當量）於THF（150 mL）中之溶液中添加n-Buli（2.5 M，15.4 ml，1.1當量）且在 -65°C 下攪拌所得溶液30分鐘。接著，添加環氧乙烷（30.8 g，699 mmol，34.9 ml，20當量）且在 0°C 下攪拌所得溶液0.5小時。在完成之後，反應混合物用 H_2O （100 mL）稀釋且用乙酸乙酯（ 2×300 mL）萃取。合併之有機層用飽和鹽水（ 3×200 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯=1:0至石油醚:乙酸乙酯=3:1）純化殘餘物，得到2-(8-溴-1-萘基)乙醇（4.7 g，54%產率）。黃色固體。 $R_f = 0.43$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) $\delta = 7.75\text{--}7.64$ (m, 3H), $7.35\text{--}7.26$ (m, 2H), $7.16\text{--}7.09$ (m, 1H), $3.94\text{--}3.85$ (m, 2H), $3.77\text{--}3.70$ (m, 2H)。

【0804】 步驟B. 2-[2-(8-溴-1-萘基)乙氧基]四氫吡喃。將2-(8-溴-1-萘基)乙醇（3.0 g，12.0 mmol，1.0當量）、DHP（1.51 g，17.9 mmol，1.64 ml，1.5當量）及 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （227 mg，1.19 mmol，0.10當量）於二氯甲烷（40 mL）中之混合

物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下，在25℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，混合物用水（20 mL）稀釋且分離。接著，有機層用飽和鹽水（15 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到2-[2-(8-溴-1-萘基)乙氧基]四氫吡喃（2.8 g，69%產率）。黃色固體。R_f = 0.8（3:1，石油醚/乙酸乙酯）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.81 (tdd, *J* = 1.2, 7.6, 19.6 Hz, 3H), 7.49 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 3H)。

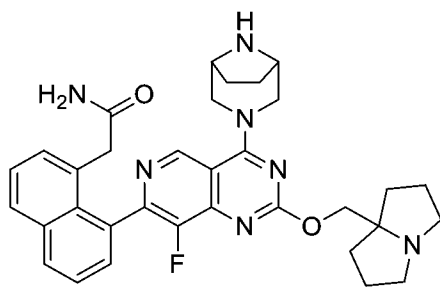
【0805】 步驟C. 4,4,5,5-四甲基-2-[8-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙基)-1-萘基]-1,3,2-二氧雜硼烷在N₂下，向2-[2-(8-溴-1-萘基)乙氧基]四氫吡喃（1.50 g，4.47 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（2.27 g，8.95 mmol，2.0當量）及KOAc（1.32 g，13.4 mmol，3.0當量）於二噁烷（20 mL）中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂（327 mg，447 μmol，0.10當量）。將混合物脫氣且接著在N₂下加熱至110℃保持1小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯（5 mL）及水（10 mL）稀釋且接著分離。用乙酸乙酯（10 mL）萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水（15 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]及管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=30/1）純化殘餘物，得到4,4,5,5-四甲基-2-[8-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙基)-1-萘基]-1,3,2-二氧雜硼烷（596 mg，28%產率）。棕色油。R_f = 0.4（10:1，石油醚/乙酸乙酯）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ = 7.87 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 4.64 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.62-3.43 (m, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.47 (d, *J* = 4.4 Hz, 12H)。

【0806】 步驟D. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (420 mg, 788 μ mol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-[8-(2-四氫吡喃-2-基氧基乙基)-1-萘基]-1,3,2-二氧雜硼烷 (602 mg, 1.58 mmol, 2.0當量) 及Cs₂CO₃ (770 mg, 2.36 mmol, 3.0當量) 於二噁烷 (9 mL) 及H₂O (3 mL) 中之混合物將脫氣。接著, Pd(dppf)Cl₂ (57.7 mg, 78.8 μ mol, 0.10當量) 向上述混合物中添加且在N₂下, 在90°C下攪拌混合物3小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (8 mL) 及水 (8 mL) 稀釋且接著分離。用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (10 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 乙酸乙酯/甲醇=10/1) 及逆相急驟[水 (FA, 0.1%) /乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (170 mg, 27%產率)。棕色固體。R_f=0.4 (10:1, 二氯甲烷:甲醇)。LCMS [ESI, M+1]: 753。

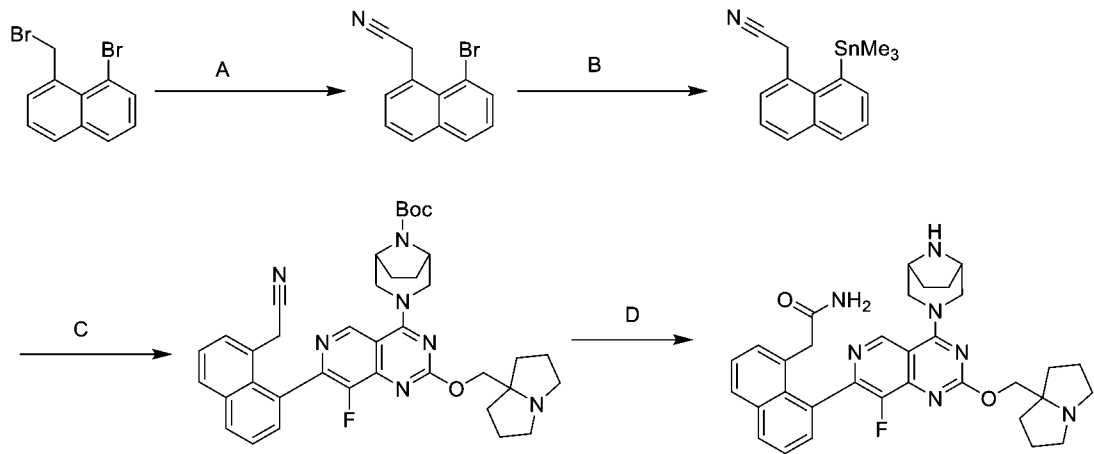
【0807】 步驟E. 2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)乙-1-醇。在0°C下, 向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 133 μ mol, 1.0當量) 於乙腈 (0.5 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1 mL, 30當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在真空中濃縮混合物。接著, 藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 1% - 30%, 9分鐘) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (15.1 mg, 20%產率, 2FA)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.13 (s, 1H), 8.07 (dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd,

$J=1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=6.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, $J=1.2, 6.8$ Hz, 1H), 4.78 (br d, $J=13.6$ Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.97 (br d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.85 (br d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.33 (ddd, $J=2.0, 6.8, 12.4$ Hz, 2H), 2.24-1.96 (m, 10H) 。
LCMS [ESI, M+1]: 569 。

實施例240



2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)乙醯胺



【0808】 步驟A. 2-(8-溴萘-1-基)乙腈。向溴-8-(溴甲基)萘（100 mg，333 μmol ，1.0當量）於DMF（2 mL）中之溶液中添加NaCN（24.5 mg，500 μmol ，1.5當量）及H₂O（300 μl ）。在50℃下攪拌反應物1小時。向反應物中添加水（2 mL）、飽和NaHCO₃（1 mL）及乙酸乙酯（5 mL）。分離各層且用乙酸乙酯（3×5 mL）萃取水層。合併之有機物用鹽水（2 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=300/1至10/1）純化殘餘物，得到2-

第424頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

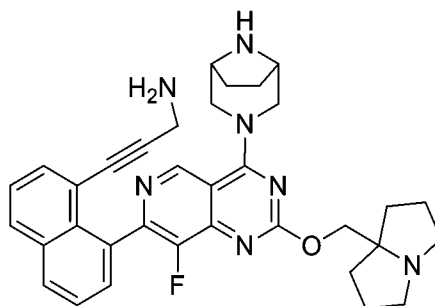
(8-溴萘-1-基)乙腈 (80 mg, 97%產率)。白色固體。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.95- 7.82 (m, 3H), 7.73 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J =7.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H)。

【0809】 步驟B. 2-(8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙腈。將2-(8-溴萘-1-基)乙腈 (100 mg, 406 μ mol, 1.0當量)、三甲基(三甲基錫烷基)錫烷 (532 mg, 1.63 mmol, 337 μ L, 4.0當量)、Pd(PPh₃)₄ (46.9 mg, 40.6 μ mol, 0.1當量)於甲苯 (2 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下,在100°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用乙酸乙酯 (10 mL)稀釋且用水 (3×10 mL)洗滌。有機層用鹽水 (10 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物,得到2-(8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙腈 (60 mg, 45%產率)。黑色固體。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.91 - 7.81 (m, 3H), 7.78 (dd, J =1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 0.49 (s, 9H)。

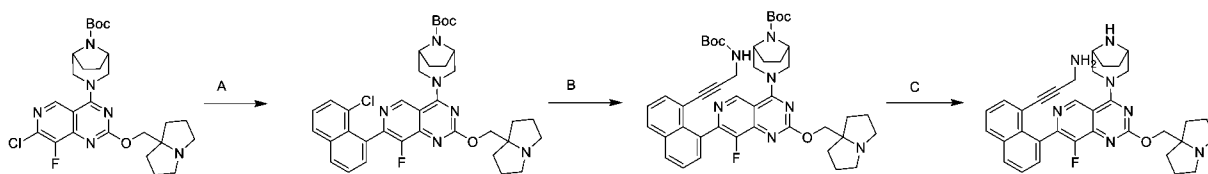
【0810】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(8-(氰基甲基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將2-(8-(三甲基錫烷基)萘-1-基)乙腈 (330 mg, 999 μ mol, 2.67當量)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (200 mg, 375 μ mol, 1.0當量)、CuI (21.4 mg, 112 μ mol, 0.3當量)、BINAP (46.7 mg, 75.0 μ mol, 0.2當量)及Pd(dppf)Cl₂ (27.4 mg, 37.5 μ mol, 0.1當量)於甲苯 (10 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下,在100°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用水 (20 mL)稀釋且用乙酸乙酯 (3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物,得到標題化合物 (80 mg, 29%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 664。

【0811】 步驟D. 2-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)乙醯胺。在30℃下攪拌(1R,5S)-3-(7-(8-(氰基甲基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40 mg, 60.2 μ mol, 1當量) 於H₂SO₄ (368 mg, 3.68 mmol, 200 μ L, 98%純度, 61.0當量) 及TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1 mL, 224當量) 中之溶液2小時。在完成之後, 將反應混合物倒入冰冷的水 (1 mL) 中。用飽和Na₂CO₃水溶液將混合物調節至約pH 9且用二氯甲烷 (3 $\times$ 5 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (3 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 min) 純化。收集所需溶離份且凍乾, 得到標題化合物 (5.84 mg, 16%產率)。白色固體。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =8.95 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.55- 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.76 -4.53 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.74 - 3.37 (m, 6H), 3.21 - 3.02 (m, 2H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.96 -1.77 (m, 10H)。LCMS [ESI, M+1]: 582。

實施例241



3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙-2-炔-1-胺



【0812】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，在100℃下攪拌(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.55 g, 2.91 mmol, 1.0當量)、(8-氯-1-萘基)-三甲基-錫烷 (3.79 g, 11.6 mmol, 4.0當量)、CuI (166 mg, 872 μmol, 0.3當量)、BINAP (362 mg, 582 μmol, 0.2當量) 及Pd(dppf)Cl₂ (213 mg, 291 μmol, 0.1當量) 於甲苯 (20 mL) 中之混合物6小時。在完成之後，混合物用水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取，合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) /乙腈]純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (700 mg, 36%產率)。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 659。

【0813】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-(3-((第三丁氧基羰基)氨基)丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，在90℃下攪拌(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酸酯 (100 mg, 151 μmol, 1.0當量)、N-丙-2-炔基氨基甲酸第三丁酯 (471 mg, 3.03 mmol, 20當量)、XPhos (43.4 mg, 91.0 μmol, 0.6當量)、乙腈;二氯鉍 (7.87 mg, 30.3 μmol, 0.2當量) 及Cs₂CO₃ (148 mg, 455 μmol, 3.0當量) 於乙腈 (5.0 mL) 中之混合物5小時。在完成之後，混合物用水 (10 mL) 稀釋，且用乙酸乙酯 (2×10 mL) 萃取。合併之有機層且用

鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 ，乙酸乙酯/甲醇=10/1， $R_f=0.15$) 及逆相急驟[水 (FA, 0.1%) / 乙腈] 純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(7-(8-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (24 mg, 16%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 778。

【0814】 步驟C. 3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙-2-炔-1-胺。在 0°C 下攪拌(1R,5S)-3-(7-(8-(3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (55 mg, $70.7\text{ }\mu\text{mol}$, 1.0當量) 於 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷 (4 M, 1.0 ml, 56.6當量) 及乙腈 (0.5 mL) 中之混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘餘物用飽和碳酸鈉 (2.0 mL) 將調節至pH 8，用乙酸乙酯/甲醇=10/1 (5 mL) 萃取，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge $150\times 25\text{mm}\times 5\text{ }\mu\text{m}$; 移動相: [水 (10mM NH_4HCO_3) -ACN]; B%: 22% - 52%, 10 min) 純化，得到3-(8-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-1-基)丙-2-炔-1-胺 (18.9 mg, 46%產率)。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) $\delta=9.06$ (s, 1H), 7.97 (dd, $J=1.2, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=0.8, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=1.2, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.61-7.56 (t, $J=7.6$, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=7.2, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 4.42-4.31 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 4H), 3.44-3.31 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 3H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 6H)。LCMS [ESI, M+1]: 578。

實施例242

2.08 mL, 5.0當量)。在25°C下攪拌所得混合物12小時。反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物, 得到1-溴-8-丁-1-炔基-萘(600 mg, 44%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.86 - 7.73 (m, 4H), 7.39 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 2.54 (q, J =7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, J =7.6 Hz, 3H)。

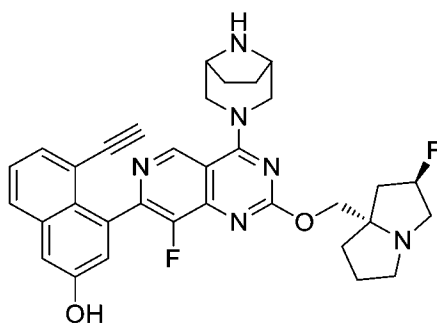
【0817】 步驟C. (8-丁-1-炔基-1-萘基)-三甲基-錫烷。將1-溴-8-丁-1-炔基-萘(100 mg, 386 μ mol, 1.0當量)、三甲基(三甲基錫烷基)錫烷(379 mg, 1.16 mmol, 240 μ L, 3.0當量)、Pd(PPh₃)₄(44.6 mg, 38.6 μ mol, 0.1當量)於甲苯(2.0 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下, 在110°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用水(5.0 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×5.0 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5.0 mL)洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物, 得到(8-丁-1-炔基-1-萘基)-三甲基-錫烷(80 mg, 60%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.88 - 7.68 (m, 4H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 2.53 (q, J =7.6 Hz, 2H), 1.32 (t, J =7.6 Hz, 3H), 0.44 (s, 9H)。

【0818】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(8-(丁-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(300 mg, 563 μ mol, 1.0當量)、(8-丁-1-炔基-1-萘基)-三甲基-錫烷(386 mg, 1.13 mmol, 2.0當量)、CuI(32.2 mg, 169 μ mol, 0.3當量)、BINAP(70.1 mg, 112 μ mol, 0.2當量)及Pd(dppf)Cl₂(41.2 mg, 56.3 μ mol, 0.1當量)於甲苯(6.0 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下, 在90°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用

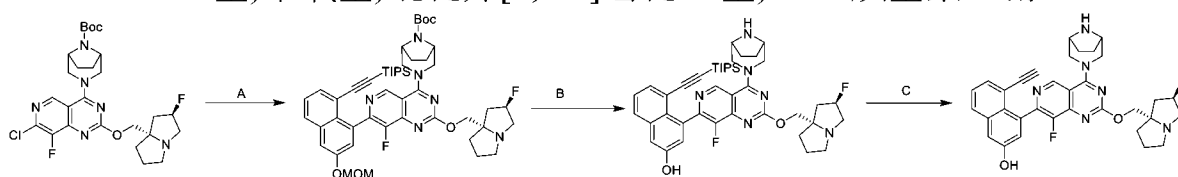
水 (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至以酸乙酯/甲醇=10/1) 純化殘餘物。藉由逆相急驟[水 (0.1%甲酸)/乙腈]進一步純化殘餘物，得到(1R,5S)-3-(7-(8-(丁-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (85 mg, 20%產率)。白色固體。LCMS [ESI, M+1]: 677。

【0819】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-(丁-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(7-(8-(丁-1-炔-1-基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (80 mg, 118 μmol, 1.0當量) 於乙腈 (1.5 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4.0 M, 0.75 mL)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。濃縮混合物且用水 (1.0 mL) 稀釋殘餘物。接著，混合物用飽和NaHCO₃水溶液調節至約pH 8且用(二氯甲烷/甲醇=10/1) (3×5.0 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters×bridge C18 150×50 mm×10 μm; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35% - 65%, 10 min) 純化。收集所需溶離份且在真空中濃縮以移除乙腈。將混合物凍乾，得到標題化合物 (29.2 mg, 42%產率)。白色固體，¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=9.05 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.63 (br d, *J*=12.4 Hz, 1H), 4.54 (br d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=1.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 4H), 3.07 - 3.14 (m, 2H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 8H), 1.71 - 1.62 (m, 4H), 0.75 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]: 577。

實施例243



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇



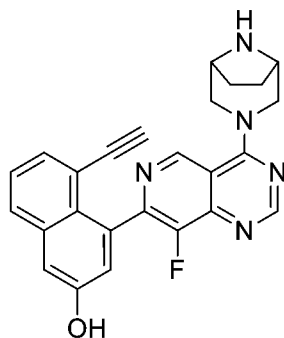
【0820】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (71.5 mg, 129.87 μmol, 1.0當量) 及Cs₂CO₃ (127 mg, 390 μmol, 3.0當量) 於二噁烷 (3 mL) 及H₂O (1 mL) 中之混合物中一次性添加Pd(dppf)Cl₂ (19.0 mg, 26.0 μmol, 0.2當量)、三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷 (86.5 mg, 169 μmol, 1.3當量)。在100°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應混合物用H₂O (10 mL) 稀釋且用EtOAc (20 mL) 萃取。合併之有機層用飽和氯化鈉溶液 (20 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (0.1% FA,)/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (60 mg, 40%產率)。黃色固體。LCMS (ESI, M+1): 883.

【0821】 步驟B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-醇。在N₂下，向(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡

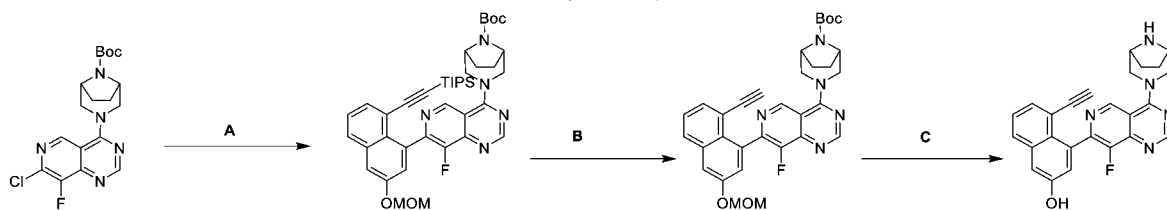
吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (55 mg, 62.28 μmol , 1當量) 於MeCN (2.5 mL) 中之混合物中一次性添加HCl•二噁烷 (4 M, 0.5 ml, 32.11當量)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。在完成之後，在減壓下濃縮殘餘物，得到標題化合物 (50 mg, 80%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 739。

【0822】 步驟C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇。在N₂下，向4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-醇 (50 mg, 67.66 μmol , 1當量) 於DMF (2 mL) 中之混合物中一次性添加CsF (51.39 mg, 338.30 μmol , 12.47 μL , 5當量)。在20°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150×50mm×10 μm ; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min) 純化混合物，得到標題化合物 (7.28 mg, 18%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.01 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.42 - 5.22 (m, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 4H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.29 - 3.14 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 5H); LCMS [ESI, M+1]:583。

實施例244



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇



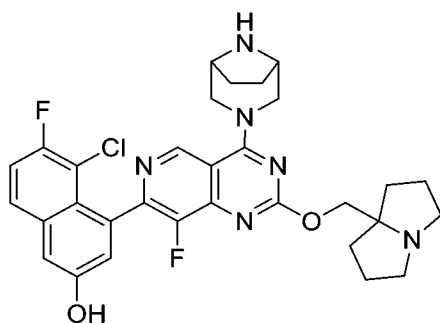
【0823】 步驟A. 3-[8-氟-7-[3-(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (150 mg, 381 μmol , 1.0當量) 及 Cs_2CO_3 (372 mg, 1.14 mmol, 3.0當量) 於二噁烷 (9 mL) 及 H_2O (3 mL) 中之混合物脫氣。接著, 添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (27.9 mg, 38.1 μmol , 0.1當量) 及三異丙基((6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷 (282 mg, 571 μmol , 1.5當量) 且在 N_2 下, 在 95°C 下攪拌混合物3.5小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 及水 (10 mL) 稀釋且接著分離。用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取水相。合併之有機層且用飽和鹽水 (15 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/1) 及逆相急驟[水 (FA, 0.1%) /乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (102 mg, 35%產率)。黃色固體。 $R_f=0.4$ (3:1, 石油醚/乙酸乙酯)。LCMS [ESI, $M+1$]: 726。

【0824】 步驟B. 3-[7-[8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向3-[8-氟-7-[3-

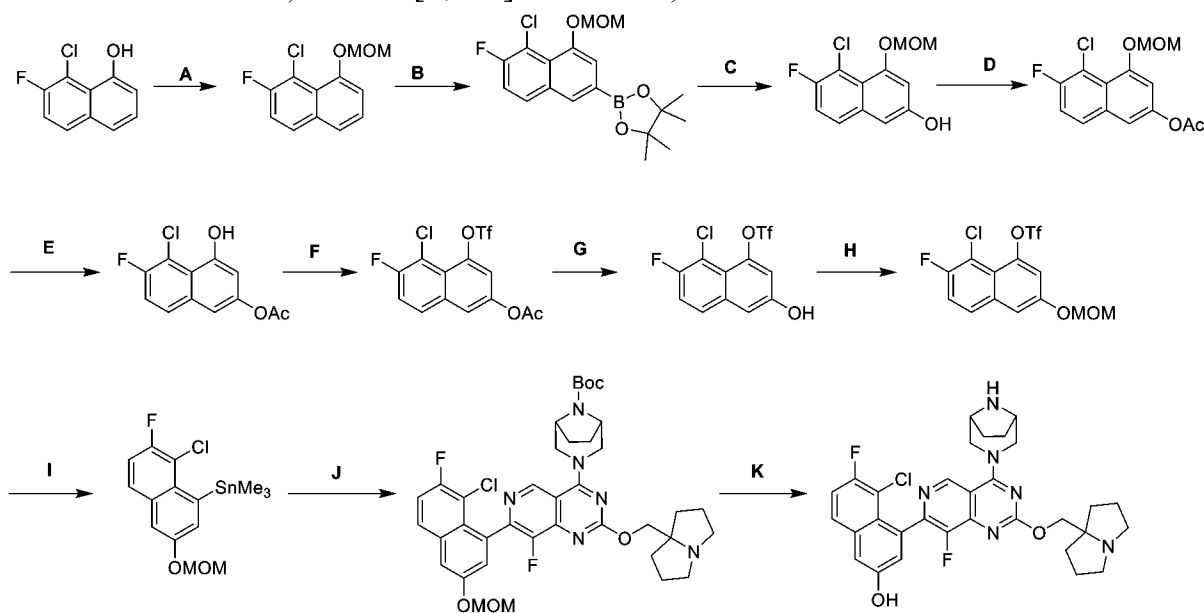
(甲氧基甲氧基)-8-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1-萘基]吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (170 mg, 234 μ mol, 1.0當量) 於DMF (3 mL) 中之混合物中添加CsF (178 mg, 1.17 mmol, 43.2 μ L, 5.0當量)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，混合物未經處理即直接純化。藉由逆相急驟層析 [水 (FA, 0.1%) / 乙腈] 純化殘餘物，得到標題化合物 (130 mg, 97%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 570.

【0825】 步驟C. 4-[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]-5-乙炔基-萘-2-醇。在0°C下，向3-[7-[8-乙炔基-3-(甲氧基甲氧基)-1-萘基]-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 175 μ mol, 1.0當量) 於乙腈 (1 mL) 中之混合物中添加HCl/二噁烷 (4 M, 2 ml, 45當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物且用濃NaHCO₃ (4 mL) 將pH值調節至9。接著，混合物用乙酸乙酯 (6 mL) 及水 (4 mL) 稀釋且接著分離。用乙酸乙酯 (2×5 mL) 萃取水相且合併之有機層用鹽水 (8 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge 150×25mm×5 μ m; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 20% - 50%, 10 min) 純化殘餘物，得到標題化合物 (30.2 mg, 40%產率)。橙色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ =9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.72 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.51 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.79-3.71 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.60 (br d, *J*=12.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.82-1.76 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H)。LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 214, 426。

實施例245



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-6-氟萔-2-醇



【0826】 步驟A. 1-氯-2-氟-8-(甲氧基甲氧基)萔。在N₂下，在0℃下向8-氯-7-氟萔-1-醇（50.0 g，254 mmol，1.0當量）及DCM（1000 mL）之混合物中一次性添加DIEA（98.7 g，763 mmol，3.0當量）及氯(甲氧基)甲烷（41.0 g，509 mmol，2.0當量）。在25℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，用水（800 mL）淬滅混合物。分離有機相且濃縮。向殘餘物中添加飽和NH₄Cl溶液（600 mL）。混合物用乙酸乙酯（500 mL×2）萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉脫水，過濾，濃縮且藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=30/1至10/1）純化，得到標題化合物（52.0 g，82%產率）。無色油。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.66 (dd, *J*=5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.57 (s, 3H)。

【0827】 步驟B. 2-[5-氯-6-氟-4-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷將1-氯-2-氟-8-(甲氧基甲氧基)萘 (25.0 g, 104 mmol, 1.0當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (26.4 g, 104 mmol, 1.0當量), Ir(OMe)(cod))₂ (3.44 g, 5.19 mmol, 0.05當量)、dtbbpy (3.35 g, 12.5 mmol, 0.12當量) 於THF (500 mL) 中之混合物脫氣且接著在60°C下攪拌混合物1小時。在完成之後, 濃縮混合物, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至8/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (40.0 g, 粗物質)。黃色固體。

【0828】 步驟C. 5-氯-6-氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-醇。在10°C下, 向2-[5-氯-6-氟-4-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (40.0 g, 粗物質) 於THF (400 mL) 及H₂O (200 mL) 中之溶液中添加H₂O₂ (100 g, 882 mmol, 30%純度, 8.08當量) 及AcOH (328 g, 5.46 mol, 50.0當量)。在25°C下攪拌混合物1小時。在完成之後, 混合物用飽和Na₂SO₃溶液 (800 mL×2) 淬滅且用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取。合併之有機相用飽和鹽水 (800 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至8/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (3.95g, 兩個步驟, 15%產率)。灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.49 (dd, *J*=5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.27 (br s, 1H), 3.60 (s, 3H)。LCMS [ESI, M+1]: 257。

【0829】 步驟D. [5-氯-6-氟-4-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]乙酸酯。在0°C下, 向5-氯-6-氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-醇 (0.500 g, 1.95 mmol, 1.0當量)、TEA (394 mg, 3.90 mmol, 2.0當量)、DMAP (23.8 mg, 195 μmol, 0.1當量) 於DCM (10 mL) 中之溶液中逐滴添加乙酐氯 (229 mg, 2.92 mmol, 1.5當量)。接著, 將混合物升溫至25°C且攪拌0.5小時。在完成之後, 混合物用水 (20 mL) 稀釋。分離有機層且水相用DCM (30 mL×2) 萃取。合併之有機相用鹽水洗滌, 經無水硫酸

鈉脫水，過濾且濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20/1至6/1）純化殘餘物，得到標題化合物（540 mg，93%產率）。白色固體；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.64 (dd, J =5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J =8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J =2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

【0830】 步驟E. (5-氯-6-氟-4-羥基-2-萘基)乙酸酯。在0°C下，向[5-氯-6-氟-4-(甲氧基甲氧基)-2-萘基]乙酸酯（540 mg，1.81 mmol，1.0當量）於ACN（5 mL）中之溶液中添加HCl•二噁烷（4 M，5 ml，11.1當量）且接著在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，濃縮混合物。殘餘物用飽和NaHCO₃溶液（15 mL）淬滅且用乙酸乙酯（30 mL×2）萃取。合併之有機相用鹽水（50 ml）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到標題化合物（400 mg，86%產率），其未經進一步純化即用於下一步驟中。白色固體；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, J =5.2, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J =8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J =2.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。

【0831】 步驟F. [5-氯-6-氟-4-(三氟甲基磺醯氧基)-2-萘基]乙酸酯。在-40°C下向(5-氯-6-氟-4-羥基-2-萘基)乙酸酯（400 mg，1.57 mmol，1當量）、DIPEA（609 mg，4.71 mmol，3.0當量）於DCM（8 mL）中之溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸三氟甲基磺醯酯（665 mg，2.36 mmol，1.5當量），且接著將反應物升溫至25°C且攪拌0.5小時。在完成之後，混合物用水（15 mL）淬滅且用DCM（20 mL×2）萃取。合併之有機相用鹽水（30 ml）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=15/1至3/1）純化殘餘物，得到標題化合物（270 mg，44%產率）。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.79 (dd, J =5.2, 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

【0832】 步驟G. (8-氯-7-氟-3-羥基-1-萘基)三氟甲烷磺酸酯。在0°C下，向[5-氯-6-氟-4-(三氟甲基磺醯氧基)-2-萘基]乙酸酯（1.70 g，4.40 mmol，1.0當量）、

H₂O (8 mL) 及THF (30 mL) 之混合物中添加LiOH (211 mg, 8.79 mmol, 2.0 當量)。在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後,濃縮混合物且用AcOH將其pH值調節至6。所得混合物用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取且合併之有機相用鹽水(50 ml)洗滌,經無水硫酸鈉脫水,過濾且濃縮,得到標題化合物(1.80 g, 粗物質)。棕色油。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.62 (dd, *J*=5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=2.4 Hz, 1H)

【0833】 步驟H. 三氟甲烷磺酸8-氯-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯。在0°C下,向(8-氯-7-氟-3-羥基-1-萘基)三氟甲烷磺酸酯(1.80 g, 粗物質)及DIEA(2.02 g, 15.7 mmol, 3.0當量)於DCM(40 mL)中之溶液中添加MOMCl(841 mg, 10.5 mmol, 2.0當量),在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後,在0°C下用水(40 mL)淬滅反應物且接著用DCM(100 mL)萃取。有機層且用鹽水(60 ml)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至6/1)純化殘餘物,得到呈黃色油狀之標題化合物(920 mg, 兩個步驟, 54%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.70 (dd, *J*=5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.53 (s, 3H)。

【0834】 步驟I. (8-氯-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷。在N₂下,向三氟甲烷磺酸8-氯-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯(620 mg, 1.59 mmol, 1.0 當量)、三甲基(三甲基錫烷基)錫烷(1.57 g, 4.78 mmol, 3.0當量)、LiCl(203 mg, 4.78 mmol, 3.0當量)於甲苯(15 mL)中之混合物中添加Pd(PPh₃)₄(184 mg, 160 μmol, 0.1當量)。將混合物脫氣且在110°C下攪拌16小時。在完成之後,混合物用水(50 mL)淬滅且用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取。合併之有機相用飽和鹽水(60 ml)洗滌,經無水硫酸鈉脫水,過濾且濃縮,得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)純化殘餘物。無色油。接著,藉由逆相急驟層析[水(FA 0.1%)/乙腈]純化油,得到標題化合物(416 mg, 64%產率)。

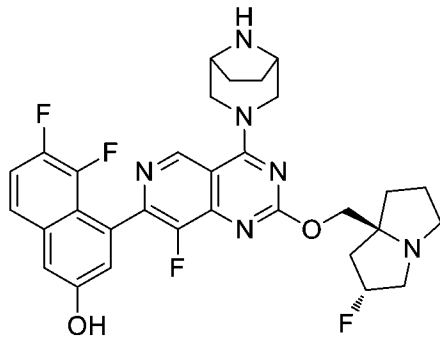
無色油。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J =8.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 0.44 (s, 9H)。

【0835】 步驟J. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (216 mg, 405 μ mol, 1.0當量)、(8-氯-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷 (245 mg, 607 μ mol, 1.5當量)、CuI (23.2 mg, 122 μ mol, 0.3當量)、BINAP (50.5 mg, 81.1 μ mol, 0.2當量) 於甲苯 (2 mL) 中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (29.7 mg, 40.5 μ mol, 0.1當量) 且在90°C下攪拌混合物5.5小時。在完成之後，反應混合物用水 (50 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。水層用乙酸乙酯 (60 mL $\times$ 2) 萃取且合併之有機相經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (Al₂O₃, 石油醚/乙酸乙酯=1/1至0/1, 接著, MeOH/乙酸乙酯=1:10) 純化殘餘物，得到黃色油。接著，藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) /乙腈]純化油，得到標題化合物 (76.7 mg, 25%產率)。無色油。LCMS [ESI, M+1]:737。

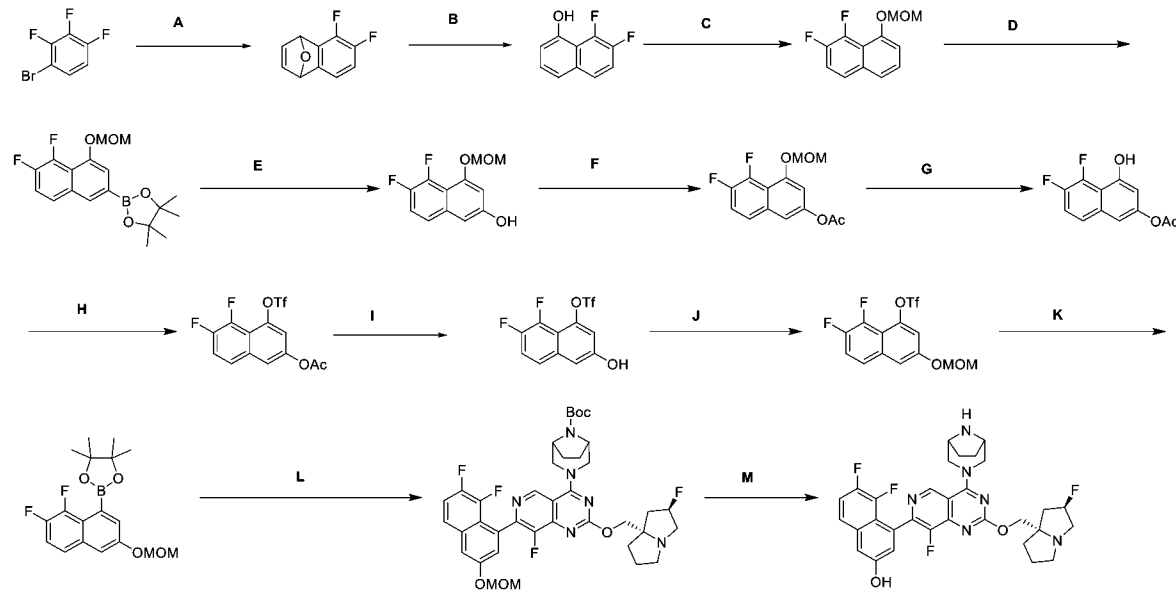
【0836】 步驟K. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-6-氟萘-2-醇。在0°C下，向(1R,5S)-3-(7-(8-氯-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (60.0 mg, 81.4 μ mol, 1.0當量) 於ACN (1 mL) 中之溶液中添加HCl/二噁烷 (4 M, 2 ml, 98.3當量) 且在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在25°C下濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 7%-27%, 8分鐘) 純化，得到標題化合物 (25.7 mg, 45%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄)

δ=9.13 (s, 1H), 7.83 (dd, *J*=5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.45- 7.37 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.87 (br t, *J*=12.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.28 (br s, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.27 -1.94 (m, 10H) 。 LCMS [ESI, M+1]: 593 。

實施例246



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氟萘-2-醇



【0837】 步驟A. 5,6-二氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘。在-15℃下向1-溴-2,3,4-三氟苯（100 g，474 mmol，56.2 ml，1.0當量）及呋喃（64.5 g，948 mmol，68.9 ml，2.0當量）於甲苯（1000 mL）中之溶液中添加*n*-Buli（2.5 M，227 ml，1.20當量）。在25℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用水（100 mL）

淬滅且過濾。分離濾液。水層用乙酸乙酯 (2×200 mL) 萃取。合併之有機層經 Na₂SO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析 (C18，含0.1% FA之水，0-40% ACN) 純化殘餘物，得到標題化合物 (39.0 g, 46% 產率)。黃色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.02 (m, 2H), 6.93 (dd, *J*=3.6, 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.71 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.72 (s, 1H)。

【0838】 步驟B. 7,8-二氟萘-1-醇。向5,6-二氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘 (39.0 g, 216 mmol, 1.0當量) 於EtOH (500 mL) 中之溶液中添加HCl (12 M, 252 ml, 14.0當量)。在78°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除EtOH。用NaOH固體將殘餘物調節至pH 7且用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄ 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。粗產物在25°C下用石油醚 (100 mL) 濕磨0.5小時，得到標題化合物 (26.0 g, 61% 產率)。灰白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.54 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 1H)。

【0839】 步驟C. 7,8-二氟萘-1-醇。在0°C下，向7,8-二氟萘-1-醇 (26.0 g, 144 mmol, 1.0當量) 於DCM (300 mL) 中之溶液中添加DIEA (56.0 g, 433 mmol, 75.4 ml, 3.0當量) 及氯(甲氧基)甲烷 (23.2 g, 289 mmol, 21.9 ml, 2.0當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除DCM。殘餘物用H₂O (200 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (300 mL) 洗滌，經Na₂SO₄ 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (28.8 g, 89% 產率)。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.51 (m, 1H), 7.48-7.43 (m 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.60 (s, 3H)。

【0840】 步驟D. 2-(5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向7,8-二氟萘-1-醇 (1.75 g, 7.81 mmol, 1當量) 及4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (2.50 g, 19.5 mmol, 2.83 ml, 2.5當量) 於THF (20.0 mL) 中之溶液中添加(Ir(OMe)(cod))₂ (517 mg, 781 μmol, 0.1當量) 及dtbbpy (251 mg, 937 μmol, 0.12當量)。在70°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，在真空中濃縮反應混合物，得到標題化合物 (22 g, 粗物質)。深棕色油。

【0841】 步驟E. 5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-醇。在0°C下，向2-(5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (22.0 g, 62.8 mmol, 1當量) 於THF (200 mL) 中之溶液中添加AcOH (264 g, 4.40 mol, 252 ml, 70當量) 及H₂O₂ (64.1 g, 565 mmol, 54.3 ml, 30%純度, 9當量)。在25°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用飽和NaHSO₃水溶液 (500 mL) 稀釋且用EA (3×200 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=100/1至5/1) 純化殘餘物且藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex luna c18 250mm×100mm×15 μm; 移動相: [水 (0.05%HCl)-ACN]; B%: 35%-60%, 25分鐘) 再純化，得到標題化合物 (700 mg, 2.89 mmol, 兩個步驟, 4.6%產率, 99.2%純度)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.33-7.28 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.82 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.76 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H); LCMS [ESI, M-1]: 239.0。

【0842】 步驟F. 乙酸5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-基酯。向5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-醇 (740 mg, 3.08 mmol, 1當量) 於DCM (4 mL) 中之溶液中添加Et₃N (623 mg, 6.16 mmol, 858 μL, 2當量) 及DMAP (37.6 mg, 308 μmol, 0.1當量)。接著，在0°C下逐滴添加含乙酐氯 (484 mg, 6.16 mmol, 440 μL, 2當量) 之DCM (3.00 mL)。在25°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，反應混合物用水 (15.0 mL) 稀釋且用DCM (3×5.00 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=100/1至20/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (710 mg, 2.39 mmol, 78%產率, 95.0%純度)。黃色油；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.51-7.44 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.95 (d, J =2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

【0843】 步驟G. 乙酸5,6-二氟-4-羥基萘-2-基酯。在 -40°C 下向乙酸5,6-二氟-4-(甲氧基甲氧基)萘-2-基酯 (710 mg, 2.52 mmol, 1當量) 於EA (1.00 mL) 中之溶液中添加HCl/EA (4 M, 7.00 ml, 11.13當量)。在 -40°C 下攪拌混合物0.5小時且在 0°C 下再攪拌0.5小時。在完成之後，反應混合物用飽和 NaHCO_3 (50.0 mL) 稀釋且用EA (3×20.0 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (30.0 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物 (600 mg, 粗物質)。黃色固體；LCMS [ESI, M-1]: 237.0。

【0844】 步驟H. 乙酸5,6-二氟-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-2-基酯。在 -78°C 下向5,6-二氟-4-羥基萘-2-基乙酸酯 (580 mg, 2.44 mmol, 1當量) 及DIPEA (944 mg, 7.31 mmol, 1.27 ml, 3當量) 於DCM (6.00 mL) 中之溶液中添加 Tf_2O (824 mg, 2.92 mmol, 482 μL , 1.2當量)。在 -78°C 下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，反應混合物用水 (20.0 mL) 稀釋且用DCM (3×15.0 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20.0 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , PE/EA=1/0至30/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (450 mg, 1.15 mmol, 兩個步驟, 47%產率, 95.0%純度)。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.69-7.67 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.36 (d, J =2.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H)。

【0845】 步驟I. 三氟甲烷磺酸7,8-二氟-3-羥基萘-1-基酯。在 0°C 下，向乙酸5,6-二氟-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)萘-2-基酯 (430 mg, 1.16 mmol, 1當量) 於THF (3.00 mL) 及 H_2O (1.00 mL) 中之溶液中添加LiOH (33.4 mg, 1.39 mmol, 1.2當量)。在 0°C 下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，用AcOH將反應混合物調節至約pH 6。混合物用水 (20 mL) 稀釋且用EA (3×20.0 mL) 萃取。合併之有機

層用鹽水（30.0 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物（400 mg，粗物質）。黃色固體。

【0846】 步驟J. 三氟甲烷磺酸7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯。在0℃下，向三氟甲烷磺酸7,8-二氟-3-羥基萘-1-基酯（400 mg，1.22 mmol，1當量）於DCM（5.00 mL）中之溶液中添加DIPEA（473 mg，3.66 mmol，637 μL ，3當量），且接著逐滴添加MOMCl（196 mg，2.44 mmol，185 μL ，2當量）。在0℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用水（30.0 mL）稀釋且用DCM（3×20.0 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（30.0 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（ SiO_2 ，PE/EA=1/0至30/1）純化殘餘物，得到標題化合物（350 mg，846 μmol ，69%產率，90.0%純度）。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.58-7.52 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.29 (d, J =2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.54 (s, 3H)。

【0847】 步驟K. 2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向三氟甲烷磺酸7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基酯（330 mg，886 μmol ，1當量）及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（450 mg，1.77 mmol，2當量）於DMF（4.00 mL）中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （64.9 mg，88.7 μmol ，0.1當量）及KOAc（435 mg，4.43 mmol，5當量）。在 N_2 氛圍下，在80℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用水（20.0 mL）稀釋且用EA（3×10.0 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（20.0 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（ SiO_2 ，PE/EA=1/0至100/1）純化殘餘物，得到標題化合物（230 mg，624 μmol ，70%產率，95.0%純度）。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.49-7.44 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.45 (s, 12H)。

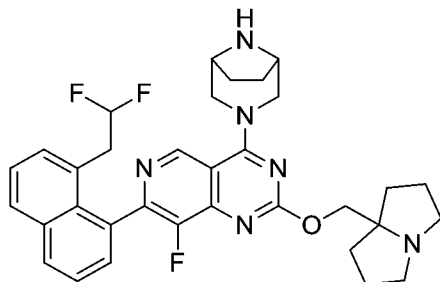
【0848】 步驟L. (1R,5S)-3-(7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-

(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡吡-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯。在N₂氛圍下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯 (157 mg, 286 μmol, 1當量) 及2-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (200 mg, 571 μmol, 2當量) 於H₂O (500 μl) 及二噁烷 (3.00 mL) 中之溶液中添加K₃PO₄ (182 mg, 857 μmol, 57.1 μL, 3當量)、4-二-第三丁基磷烷基-N,N-二甲基-苯胺 (15.2 mg, 57.1 μmol, 0.2當量) 及Pd₂(dba)₃ (26.2 mg, 28.6 μmol, 0.1當量)。在N₂氛圍下，在70℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，過濾反應混合物。濾液用水 (20.0 mL) 稀釋且用EA (3×10.0 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (15.0 mL) 洗滌，經Na₂SO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型TLC (SiO₂, DCM/MeOH=10/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (100 mg, 126 μmol, 44%產率, 93.8%純度)。黃色油；LCMS [ESI, M+1]: 739.4。

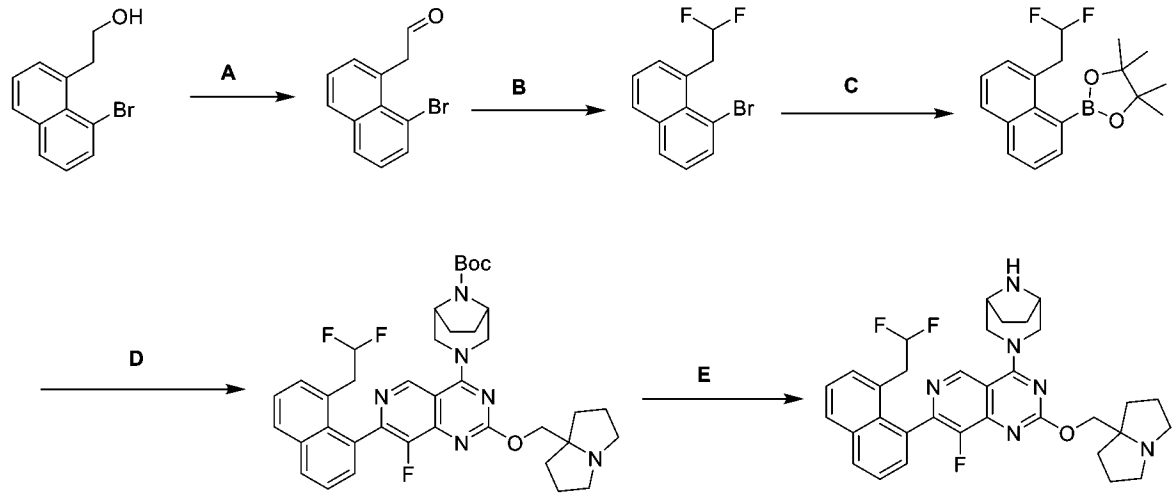
【0849】 步驟M. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡吡-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二氟萘-2-醇。在0℃下攪拌(1R,5S)-3-(7-(7,8-二氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡吡-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯 (90.0 mg, 122 μmol, 1當量) 於HCl•EtOAc (2.00 mL) 中之溶液1小時。在完成之後，反應混合物用飽和NaHCO₃ (20.0 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×10.0 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (15.0 mL) 洗滌，經Na₂SO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge BEH C18 100×25mm×5 μm; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-70%, 10 min) 純化，得到標題化合物 (18.8 mg, 31.0 μmol, 25%產率, 98.4%純度)。白色固體; ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ=9.06 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.46-

7.35 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.23 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.44-5.20 (m, 1H), 4.69-4.54 (m, 2H), 4.38-4.18 (m, 2H), 3.82-3.58 (m, 4H), 3.27-3.12 (m, 3H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.41-2.09 (m, 3H), 2.07-1.69 (m, 7H); LCMS [ESI, M+1]: 595.1 。

實施例247



4-((1R,5S)-3,8-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-(2,2-二氟乙基)萘-1-基)-8-氟-2-
((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0850】 步驟A. 2-(8-溴-1-萘基)乙醛。在0℃下將戴斯-馬丁試劑（1.18 g，2.79 mmol，863 μL，1.4當量）添加至2-(8-溴萘-1-基)乙-1-醇（根據實施例239合成，0.5 g，1.99 mmol，1.0當量）於無水DCM（10 mL）中之溶液中。在25℃下攪拌混合物1小時且用飽和Na2S2O3水溶液（10 mL）淬滅。在室溫（25℃）下攪拌15分鐘之後，分離各層。用乙酸乙酯（10 mL）萃取水相。合併之有機層經Na2SO4脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析（石油醚/乙酸乙酯 10/1至4/1）純化殘餘物，得到標題化合物（0.2 g，40%）。黃色油；R_f=0.43（3/1石油醚/乙酸乙

酯)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.05-10.00 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.36 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 2H)。

【0851】 步驟B. 1-溴-8-(2,2-二氟乙基)萘。在-40℃下向2-(8-溴-1-萘基)乙醛 (195 mg, 783 μmol, 1.0當量) 於DCM (4.0 mL) 中之溶液中緩慢添加DAST (505 mg, 3.13 mmol, 414 μL, 4.0當量)。在25℃下攪拌反應混合物1小時且用冰飽和NaHCO₃水溶液 (6 mL) 淬滅。分離各層。用乙酸乙酯 (4 mL) 萃取水相。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (石油醚/乙酸乙酯 1/0至100/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (160 mg, 75%)。黃色油；R_f=0.90 (石油醚/乙酸乙酯 100/1)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95-7.79 (m, 3H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 1H), 6.49-6.13 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H)。

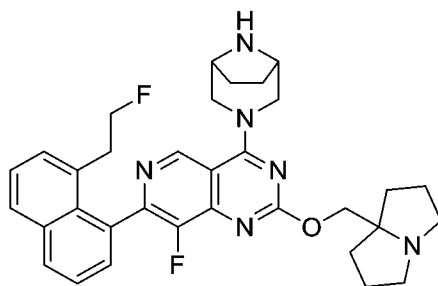
【0852】 步驟C. 2-[8-(2,2-二氟乙基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將含1-溴-8-(2,2-二氟乙基)萘 (50 mg, 184 μmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (141 mg, 553 μmol, 3.0當量)、Pd(dppf)Cl₂ (13.5 mg, 18.4 μmol, 0.1當量) 及KOAc (54.3 mg, 553 μmol, 3.0當量) 之DMSO (0.5 mL) 脫氣且接著在N₂下加熱至110℃保持0.5小時。在完成之後，混合物用水 (1 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×3 mL) 萃取。有機層經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (石油醚/乙酸乙酯 1/0至100/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (40 mg, 68%)。黃色油；R_f=0.10 (石油醚)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 6.33-5.99 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 1.45 (s, 12H)。

【0853】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(8-(2,2-二氟乙基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20 mg, 37.5 μmol,

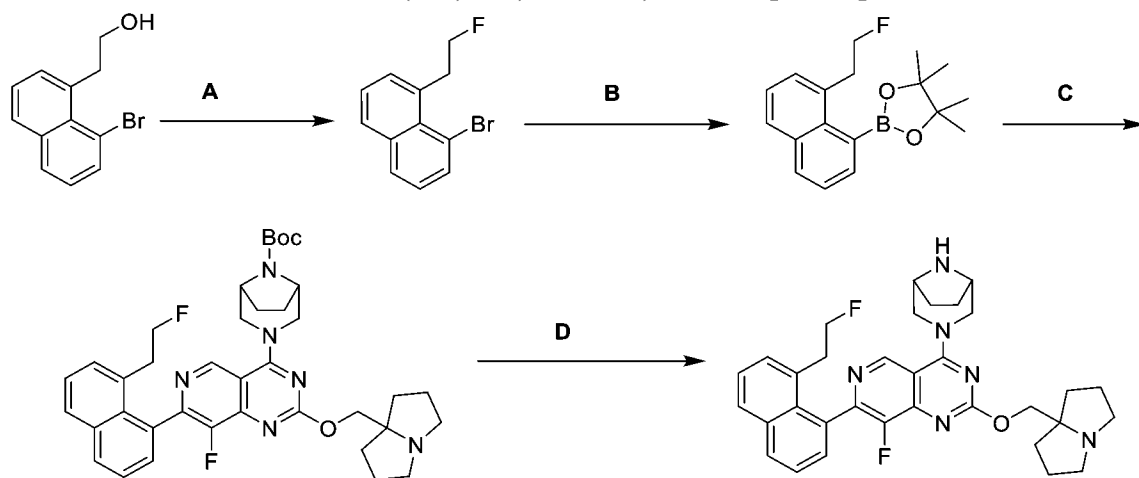
1.0當量)、2-[8-(2,2-二氟乙基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(19.1 mg, 60.0 μmol , 1.6當量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.34 mg, 3.75 μmol , 0.1當量)及 Cs_2CO_3 (24.5 mg, 75.0 μmol , 2.0當量)於 H_2O (0.1 mL)及二噁烷 (0.5 mL)中之混合物脫氣且接著在 N_2 下加熱至 90°C 保持5小時。在完成之後,在減壓下移除溶劑。藉由逆相急驟層析[水 (0.1% FA)/乙腈]純化殘餘物。收集所需溶離份且用固態 NaHCO_3 中和,在真空中濃縮以移除 MeCN 且用乙酸乙酯(2 $\times$ 5 mL)萃取。有機層經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮,得到標題化合物 (12 mg, 40%)。黃色固體; LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 689。

【0854】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-(2,2-二氟乙基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(7-(8-(2,2-二氟乙基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (37 mg, 46.2 μmol , 1.0當量)於 MeCN (0.4 mL)中之混合物中添加 HCl /二噁烷 (4 M, 0.37 mL, 32.0當量)。在 25°C 下攪拌混合物0.5小時,在減壓下移除溶劑。殘餘物用飽和 Na_2CO_3 水溶液 (0.5 mL)中和且用乙酸乙酯 (5 $\times$ 1 mL)萃取。有機層經 Na_2SO_4 脫水且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 24%-54%, 10 min)純化殘餘物。收集所需溶離份且凍乾,得到標題化合物 (8.91 mg, 32%)。白色固體; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.99 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 6.06-5.68 (m, 1H), 4.79-4.62 (m, 1H), 4.59-4.44 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.76-3.63 (m, 3H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.65 (td, $J=7.2, 9.6$ Hz, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.96-1.72 (m, 10H); LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 589。

實施例248



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(2-氟乙基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0855】 步驟A. 1-溴-8-(2-氟乙基)萘。在0至5℃下向2-(8-溴萘-1-基)乙-1-醇（根據實施例239合成，900 mg，3.58 mmol，1當量）於DCM（12 mL）中之溶液中逐滴添加含DAST（671.00 mg，4.16 mmol，1.16當量）之DCM（0.5 mL）且在5至30℃下攪拌混合物45分鐘。在低於10℃下，反應混合物用H₂O（20 mL）淬滅且用DCM（2×20 mL）萃取。合併之有機層用飽和鹽水（10 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠層析（石油醚/乙酸乙酯=1/0）純化殘餘物，得到標題化合物（606 mg，66%產率）。淺黃色液體；R_f=0.90（石油醚/乙酸乙酯=3/1）；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=7.92-7.83 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H)。

【0856】 步驟B. 2-[8-(2-氟乙基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

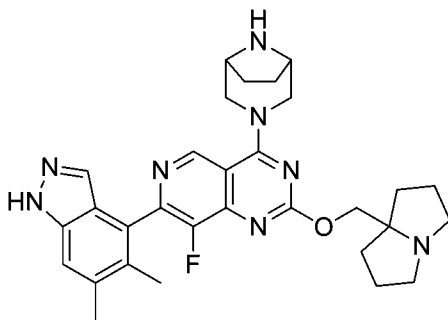
烷。將4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (870.00 mg, 3.43 mmol, 1.5當量)、1-溴-8-(2-氟乙基)萘 (580 mg, 2.29 mmol, 1.0當量)、AcOK (453 mg, 4.62 mmol, 2.0當量)及Pd(dppf)Cl₂ (84 mg, 115 μmol, 0.05當量)於二噁烷 (12 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃4次。在N₂氛圍下,在100°C下攪拌混合物3小時。反應混合物用H₂O (50 mL)稀釋且用EA (4×25 mL)萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL)洗滌,經無水Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯 1/0至50/1)純化殘餘物,得到標題化合物 (350 mg, 50%產率)。黃色發泡體; R_f=0.05 (石油醚/乙酸乙酯=1/0); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.91-7.90 (m, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 4.86-4.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 12H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-d₄) δ=-212.78。

【0857】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(2-氟乙基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (120 mg, 225 μmol, 1.0當量)、2-[8-(2-氟乙基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (110 mg, 366 μmol, 1.63當量)、Cs₂CO₃ (220 mg, 675 μmol, 3當量)及Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 27.3 μmol, 0.12當量)於二噁烷 (3 mL)及H₂O (1 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃4次。在N₂氛圍下,在100°C下攪拌混合物6小時。反應混合物用H₂O (15 mL)及鹽水 (5 mL)稀釋,用EA (4×20 mL)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟[水 (FA, 0.1%) /乙腈=11/9]純化殘餘物,得到標題化合物 (100 mg, 60%產率)。淺黃色膠; LCMS [ESI, M+1]: 671。

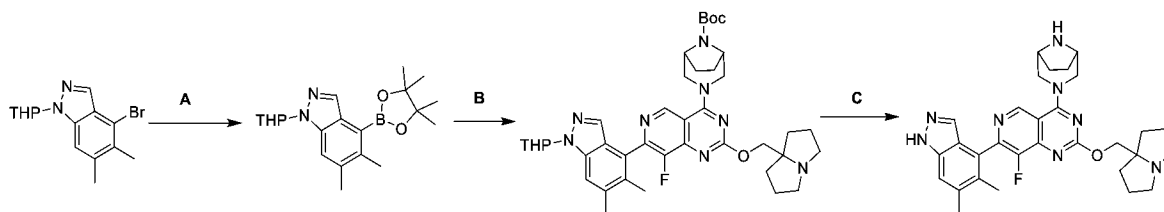
【0858】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(2-氟乙基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在低於10

℃下向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(2-氟乙基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (45 mg, 61.57 μmol, 1.0當量) 於MeCN (0.6 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 0.6 mL)。在25℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用稀釋H₂O (10 mL) 及EA (5 mL)。在低於10℃下，用固態NaHCO₃將混合物之pH值調節至8-9。混合物用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm；移動相：[水 (0.225% FA) -ACN]；B%：6%-36%，10 min) 純化。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物 (10.30 mg, 26%產率, 2FA)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.21-9.09 (m, 1H), 8.63-8.38 (m, 2H), 8.13-8.03 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 4.79-4.71 (m, 2H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.50-4.19 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.27 (q, J=6.0Hz, 1H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.28-1.90 (m, 10H); ¹⁹F NMR (377 MHz, 甲醇-d₄) δ=-139.76, -214.10; LCMS [ESI, M+1]: 571。

實施例249



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0859】 步驟A. 5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶。向4-溴-5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (500 mg, 1.62 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.23 g, 4.85 mmol, 3.0當量) 於DMSO (5.0 mL) 中之溶液中添加KOAc (476 mg, 4.85 mmol, 3.0當量) 及Pd(dppf)Cl₂ (118 mg, 162 μmol, 0.1當量)。在110°C下攪拌混合物0.5小時且經由Al₂O₃墊過濾。濾液用水 (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (5.0 mL×3) 萃取。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (石油醚/乙酸乙酯 300/1至10/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (400 mg, 67%)。黃色油；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=8.30 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.68 (dd, *J*=2.8, 9.2 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 2.54 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 3H), 1.42 (s, 12H); LCMS [ESI, M+1]: 357。

【0860】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯。將5,6-二甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶 (134 mg, 375 μmol, 2.0當量)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基酯 (100 mg, 188 μmol, 1.0當量)、Pd(PPh₃)₄ (22.0 mg, 18.8 μmol, 0.1當量) 及Cs₂CO₃ (122 mg, 375 μmol, 2.0當量) 於二噁烷 (2.0 mL) 及H₂O (0.4 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。接著，在90°C下攪拌混合物1小時。添加水 (3.0 mL) 且用乙酸乙酯 (3.0 mL×2) 萃取水相。合併之有機相經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層

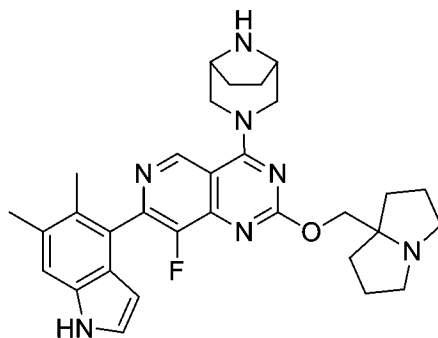
第453頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

析[水(0.1%FA)/乙腈]純化混合物。收集所需溶離份，用固態 NaHCO_3 中和且在真空中濃縮以移除MeCN。用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取水相。合併之有機相經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物(90 mg, 60%)。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =9.08 (d, J =4.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J =3.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J =9.6 Hz, 1H), 5.75-5.68 (m, 1H), 4.66 (br d, J =12.0 Hz, 1H), 4.54 (br d, J =12.8 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 2H), 4.29-4.16 (m, 2H), 4.04 (br dd, J =13.6, 16.4 Hz, 1H), 3.84-3.56 (m, 3H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.65 (td, J =6.8, 10.0 Hz, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (td, J =6.0, 12.8 Hz, 3H), 2.02-1.81 (m, 10H), 1.69 (td, J =7.6, 12.8 Hz, 4H), 1.53 (s, 9H); LCMS [ESI, $M+1$]: 727。

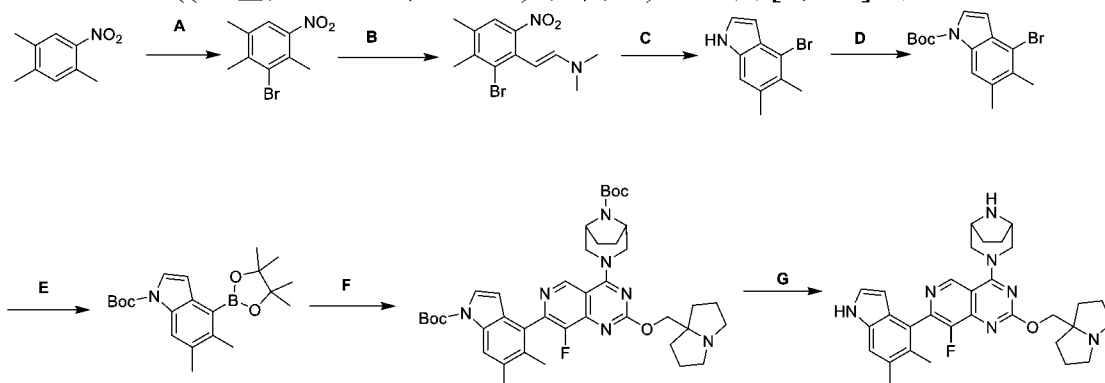
【0861】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5,6-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3- d]嘧啶。在 0°C 下，向(1R,5S)-3-(7-(5,6-二甲基-1-(四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3- d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(50.0 mg, 68.8 μmol , 1.0當量)於ACN(0.5 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷(4 M, 0.5 ml, 29當量)。在 25°C 下攪拌混合物30分鐘。在真空中濃縮溶劑。殘餘物用甲醇(1.0 mL)稀釋且用固態 Na_2CO_3 中和。過濾混合物且藉由製備型HPLC(管柱: Waters $\times$ bridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水(10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-58%, 10 min)純化濾液。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物(11.3 mg, 30%)。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 10.85-9.91 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.69-4.50 (m, 2H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.73-3.57 (m, 4H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.65 (td, J =6.9, 10.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (d, J =1.2 Hz, 3H), 2.11 (td, J =6.0, 12.4 Hz, 2H), 1.96-1.84 (m, 8H), 1.72-1.65 (m, 2H); LCMS [ESI, $M+1$]: 543。

實施例250



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-8-氟-2-

((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0862】 步驟A. 3-溴-1,2,4-三甲基-5-硝基苯。在25℃下向1,2,4-三甲基-5-硝基苯（10 g，60.5 mmol，1當量）及DCE（200 mL）之混合物中一次性添加FeBr₃（358 mg，1.21 mmol，0.02當量）、Fe（879 mg，15.7 mmol，0.26當量）及Br₂（24.2 g，151 mmol，7.80 ml，2.5當量）。將混合物加熱至40℃且攪拌12小時。將混合物冷卻至25℃且添加飽和Na₂SO₃（200 mL）。分離混合物且用乙酸乙酯（3×200 mL）萃取水相。合併之有機層用鹽水（200 mL）洗滌。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物（17 g，粗物質）。黃色固體。

【0863】 步驟B. (E)-2-(2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯基)-N,N-二甲基乙胺。在25℃下向3-溴-1,2,4-三甲基-5-硝基苯（17 g，69.7 mmol，1當量）於DMF（100 mL）中之混合物中一次性添加DMF-DMA（49.8 g，418 mmol，55.5 ml，6當量）。將混合物加熱至130℃且攪拌10小時。在完成之後，將混合物冷卻至25℃且在40℃下，在減壓下濃縮，得到化合物（25 g，粗物質）。

【0864】 步驟C. 4-溴-5,6-二甲基-1H-吡啶。在25°C下，在N₂下向(E)-2-(2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯基)-N,N-二甲基乙胺（25 g，83.6 mmol，1當量）及AcOH（50.2 g，836 mmol，47.8 ml，10當量）於EtOH（200 mL）中之混合物中一次性添加Fe（23.4 g，418 mmol，5當量）。將混合物加熱至60°C且攪拌3小時。在完成之後，過濾混合物且在真空中濃縮。藉由矽膠層析（管柱高度：250 mm，直徑：100 mm，100-200篩目矽膠，石油醚/乙酸乙酯=5/1, 3/1）純化殘餘物，得到標題化合物（1 g，三個步驟，5%產率）。黃色油；LCMS [ESI, M+1]: 226。

【0865】 步驟D. 4-溴-5,6-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯。向4-溴-5,6-二甲基-1H-吡啶（1.00 g，4.46 mmol，1當量）及Boc₂O（4.87 g，22.3 mmol，5.13 ml，5當量）之混合物中添加DMAP（54.5 mg，446 μmol，0.1當量）且在40°C下攪拌混合物0.5小時。將混合物冷卻至25°C且接著添加N,N-二甲基乙二胺（5 mL）。在25°C下攪拌混合物10分鐘。混合物用水（10 mL）稀釋且接著用乙酸乙酯（3×10 mL）萃取水相。合併之有機相用鹽水（10 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析（石油醚）純化殘餘物，得到標題化合物（1.5 g，93%產率）。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.94 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 6H), 1.67 (s, 9H)。

【0866】 步驟E. 5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯。在25°C下在N₂下向4-溴-5,6-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯（1 g，3.08 mmol，1當量）及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.17 g，4.63 mmol，1.5當量）於二噁烷（10 mL）中之混合物中一次性添加KOAc（605 mg，6.17 mmol，2當量）及Pd(dppf)Cl₂（226 mg，308 μmol，0.1當量）。將混合物加熱至110°C且攪拌3小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC（TFA條件）純化，得到標題化合物（490 mg，40%產率）。白色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=8.04 (br

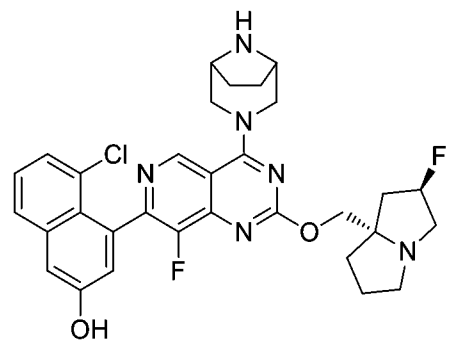
s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.91 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.67 (s, 9H), 1.42 (s, 12H)。

【0867】 步驟F. 4-(4-((1R,5S)-8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯。在25°C下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(300 mg, 563 μ mol, 1當量)及5,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(230 mg, 619 μ mol, 1.1當量)於二噁烷(5 mL)及H₂O(1 mL)中之混合物中一次性添加Pd(dppf)Cl₂(41.2 mg, 56.3 μ mol, 0.1當量)及Cs₂CO₃(367 mg, 1.13 mmol, 2當量)。將混合物加熱至90°C且攪拌2小時。過濾混合物且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC(TFA條件)純化,得到標題化合物(60 mg, 14%產率)。黃色固體;LCMS [ESI, M+1]: 742。

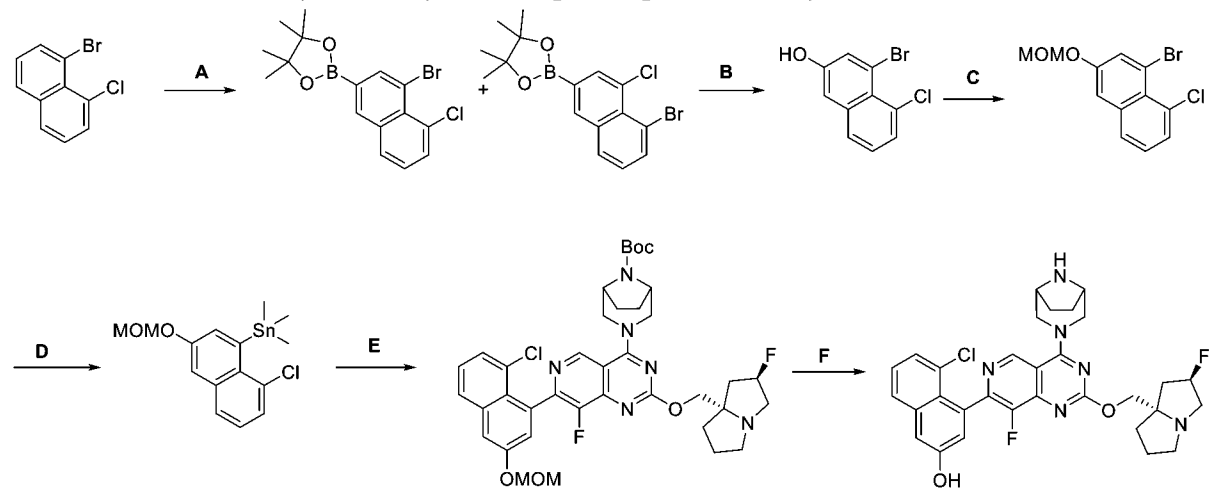
【0868】 步驟G. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5,6-二甲基-1H-吡啶-4-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下在N₂下向4-(4-((1R,5S)-8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(60 mg, 80.8 μ mol, 1當量)之溶液中一次性添加HCl•MeOH(4 M, 20.2 μ L, 1當量)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。在真空中濃縮混合物。藉由製備型HPLC(管柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3 μ m; 移動相: [水(0.225% FA)-ACN]; (B%: 6%-36%, 7 min))純化殘餘物,得到標題化合物(7.69 mg, 15%產率, 2FA)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ =9.14 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 4H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.16-

1.91 (m, 11H), 1.86-1.69 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 542 。

實施例251



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇



【0869】 步驟A. 2-(4-溴-5-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷及2-(5-溴-4-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將1-溴-8-氯-萘（1.5 g，6.21 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（2.38 g，18.6 mmol，2.70 ml，3.0當量）、(Ir(OMe)(cod))₂（205 mg，310 μmol，0.05當量）、4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶（100 mg，372 μmol，0.06當量）於THF（20 mL）中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在60℃下攪拌混合物10小時。在真空中濃縮反應混合物。藉由逆相急驟層析[水（0.1%甲酸）/乙腈]純化殘餘物，得到呈棕色油狀之標題化合物（總共4.5 g）。

【0870】 步驟B. 4-溴-5-氯萘-2-醇。向2-(4-溴-5-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧雜硼烷及2-(5-溴-4-氯萘-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (3.5 g, 9.52 mmol, 1.0當量) 於H₂O (35 mL) 及THF (10 mL) 中之溶液中添加AcOH (36.7 g, 611 mmol, 35.0 ml, 64.2當量) 及H₂O₂ (20.6 g, 182 mmol, 17.5 ml, 30%純度, 19.1當量)。在10℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用淬滅飽和NaHSO₃溶液 (30 mL) 且用乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1) 純化殘餘物及藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm, 5 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O MEOH]; B%: 30%-30%, 3.4 min; 950 min) 及 (管柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm×30 mm, 5 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O MEOH]; B%: 35%-35%, 2.4 min, 680 min) 進一步純化兩次, 得到標題化合物 (1.5 g, 61%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M-1]: 257。

【0871】 步驟C. 1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘。在0℃下, 向4-溴-5-氯萘-2-醇 (700 mg, 2.72 mmol, 1.0當量) 於二氯甲烷 (15 mL) 中之溶液中添加MOMCl (1.7 g, 21.1 mmol, 1.60 ml, 7.77當量) 及DIEA (702 mg, 5.44 mmol, 946 μL, 2.0當量)。在10℃下攪拌混合物1小時。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋且用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (700 mg, 85%產率)。白色固體。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

【0872】 步驟D. (8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷。將1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘 (2.3 g, 7.63 mmol, 1.0當量)、三甲基(三甲基錫烷基)錫烷 (7.50 g, 22.9 mmol, 4.74 ml, 3.0當量)、Pd(PPh₃)₄ (881 mg, 762 μmol, 0.1當

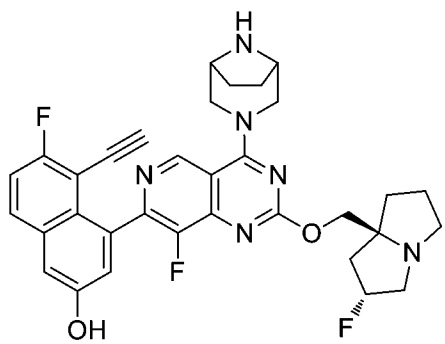
量)於甲苯(50 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在110℃下攪拌混合物12小時。反應混合物用水(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)純化殘餘物，得到標題化合物(1.5 g，51%產率)。無色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.57 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 0.45 (s, 9H)。

【0873】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在25℃下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.5 g, 907 μmol, 1.0當量)及(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷(770 mg, 2.00 mmol, 2.2當量)於甲苯(5 mL)中之混合物中一次性添加Pd(dppf)Cl₂(66.4 mg, 90.7 μmol, 0.1當量)、BINAP(113 mg, 181 μmol, 0.2當量)及CuI(51.8 mg, 272 μmol, 0.3當量)。接著，將其脫氣且用N₂吹掃3次。在90℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用水(20 mL)淬滅。水層用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至乙酸乙酯/甲醇=10/1)純化殘餘物且藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]進一步純化，得到標題化合物(100 mg, 15%產率)。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]:737.3。

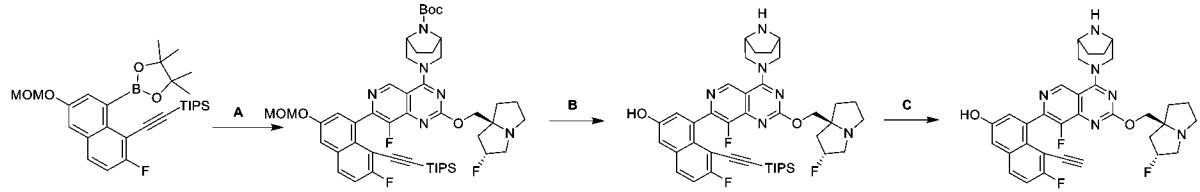
【0874】 步驟F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇。在0℃下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-

(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (330 mg, 448 μmol, 1.0當量) 中一次性添加HCl/MeOH (4 M, 5.21 ml, 47.0當量)。在0℃下攪拌混合物10分鐘。在完成之後，在減壓下濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μm；移動相：[水 (0.225% FA) -ACN]；B%：1%-30%，10 min) 純化。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物 (140 mg, 43%產率, 2 FA)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=9.11 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.17 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.59-5.40 (m, 1H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.95-3.59 (m, 5H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.66-2.44 (m, 2H), 2.39-2.17 (m, 3H), 2.16-1.95 (m, 5H)。LCMS [ESI, M+1]:593.2。

實施例252



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇



【0875】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟

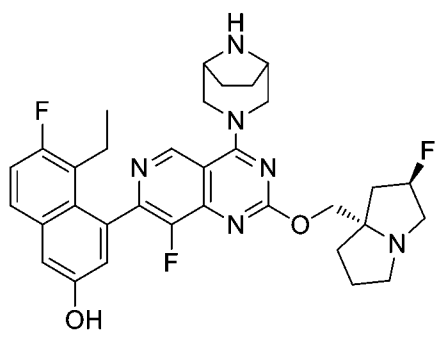
-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 181 μ mol, 1.0當量) 及Cs₂CO₃ (177 mg, 544 μ mol, 3.0當量) 於二噁烷 (7.5 mL) 及H₂O (2.5 mL) 中之混合物脫氣。接著, 添加Pd(dppf)Cl₂ (13.3 mg, 18.1 μ mol, 0.1當量) 及((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷 (121 mg, 236 μ mol, 1.3當量) 且在N₂下, 在100°C下攪拌混合物2.5小時。在完成之後, 反應混合物用水 (10 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (5 mL×2) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮。粗產物藉由逆相急驟層析 (0.1% FA條件) 純化, 得到標題化合物 (76 mg, 粗物質)。黃色固體。LCMS (ESI, M+1): 901.4。

【0876】 步驟B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-醇。在N₂下向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (55 mg, 61.0 μ mol, 1.0當量) 及MeCN (2.5 mL) 之混合物中一次性添加HCl/二噁烷 (4 M, 0.5 mL)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。在完成之後, 在減壓下濃縮殘餘物, 得到標題化合物 (40 mg, 粗物質), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。黃色固體; LCMS (ESI, M+1): 757.7。

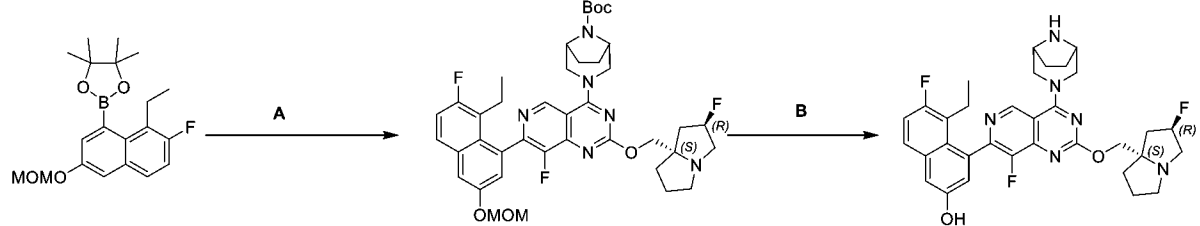
【0877】 步驟C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基-6-氟萘-2-醇。在N₂下, 向(4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟-5-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-2-醇 (40 mg, 粗物質) 於DMF (1 mL) 中之混合物

中一次性添加CsF (40.13 mg, 264 μmol, 5.0當量)。在20℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150×50mm×10 μm；移動相：[水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：25%-55%，10 min) 純化混合物，得到標題化合物 (4.88 mg, 15%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.03 (s, 1H), 7.88 (dd, *J*=5.7, 9.1 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.42-5.23 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 5H), 4.36-4.21 (m, 2H), 3.73 (br dd, *J*=7.1, 12.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.03 (dt, *J*=5.8, 9.5 Hz, 1H), 2.41-2.21 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 5H); LCMS [ESI, M+1]: 601.3。

實施例253



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇

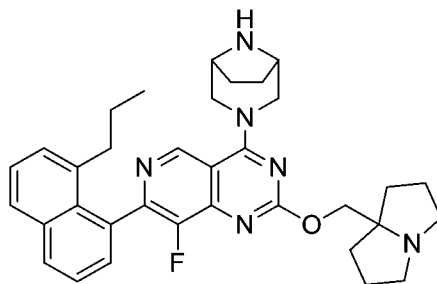


【0878】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40.0 mg, 72.6 μmol , 1.0當量)、2-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (36.0 mg, 100 μmol , 1.4當量)、 K_3PO_4 (1.5 M, 145 μL , 3.0當量) 於THF (1.5 mL) 中之混合物中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (5.29 mg, 7.26 μmol , 0.1當量)。將混合物升溫至60°C保持1小時。在完成之後, 反應混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 及水 (5 mL)稀釋且接著用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取。合併之有機相用飽和鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) /乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (39.4 mg, 71%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]:749.2。

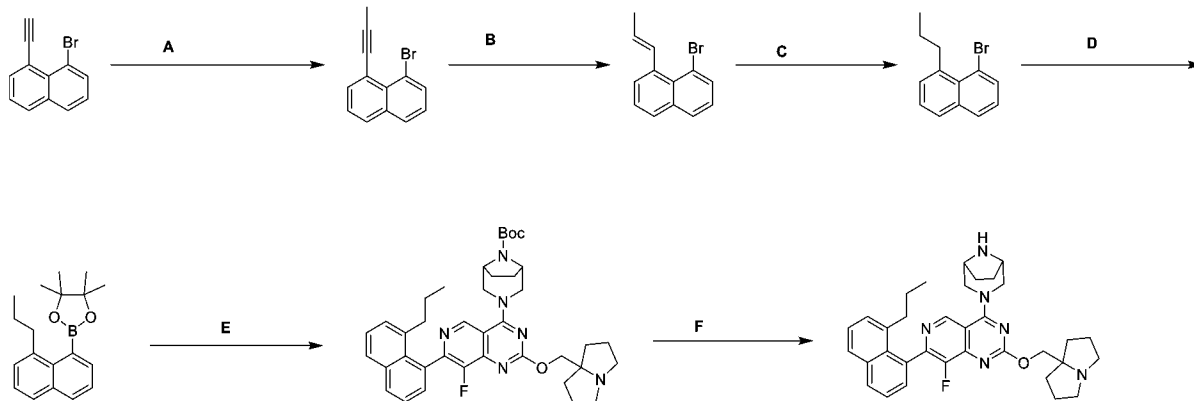
【0879】 步驟B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇。在0°C下向(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (60.0 mg, 80.1 μmol , 1.0當量) 於ACN (1 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 2 mL) 且在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在20°C下濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Unisil 3-100 C18 ultra 150×50 mm×3 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 8%-28%, 10 min) 純化, 得到標題化合物 (15.24 mg, 26%產率, 2FA)。灰白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.13 (s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.35- 7.20 (m, 2H), 7.04 (d, J =2.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.35 (m, 1H), 4.85-4.73 (m, 2H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.11 (br d, J =9.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.85- 3.62 (m, 3H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.71 - 2.41 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.14 -1.96 (m, 5H), 0.85- 0.73 (m, 3H) . LCMS [ESI, M+1]:605.2。

實施例254



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡叻-7a-基)甲氧基)-

7-(8-丙基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0880】 步驟A. 1-溴-8-丙-1-炔基-萘。在-70℃下，向1-溴-8-乙炔基萘(2.80 g, 12.1 mmol, 1.0當量)及HMPA(3.91 g, 21.8 mmol, 3.8 ml, 1.8當量)於THF(30 mL)中之溶液中逐滴添加LiHMDS(1 M, 21.8 ml, 1.8當量)。在添加之後，在-70℃下攪拌混合物1小時，且接著在-70℃下逐滴添加CH₃I(17.2 g, 121 mmol, 7.5 ml, 10當量)。在25℃下攪拌所得混合物12小時。反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物(2.3 g, 77%產率)。黃色油；¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ=7.87 - 7.72 (m, 4H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H)。

【0881】 步驟B. 1-溴-8-[(E)-丙-1-烯基]萘。在N₂下向1-溴-8-丙-1-炔基-萘(2.0 g, 8.16 mmol, 1.0當量)於乙酸乙酯(20 mL)中之溶液中添加PtO₂(1.85

g, 8.16 mmol, 1.0當量)。懸浮液在真空中脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi) 下, 在25°C下。攪拌混合物1小時。過濾反應混合物且濃縮濾液。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸/乙腈)]純化殘餘物, 得到標題化合物 (1.3 g, 64%產率)。黃色固體。

【0882】 步驟C. 1-溴-8-丙基-萘。在N₂下向1-溴-8-[(E)-丙-1-烯基]萘 (1.0 g, 4.05 mmol, 1.0當量) 於乙酸乙酯 (20 mL) 中之溶液中添加PtO₂ (459 mg, 2.02 mmol, 0.5當量)。懸浮液在真空中脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi) 下, 在25°C下攪拌混合物3小時。過濾反應混合物且濃縮溶液。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸) /乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (340 mg, 34%產率)。黃色油; ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.85 (dd, J=1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

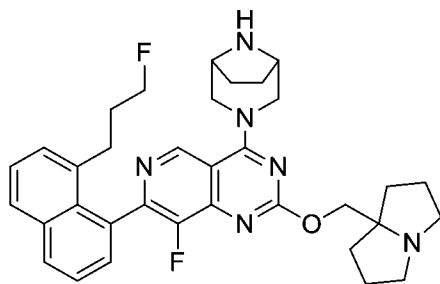
【0883】 步驟D. 4,4,5,5-四甲基-2-(8-丙基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下向1-溴-8-丙基-萘、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (583 mg, 2.30 mmol, 1.5當量)、KOAc (450 mg, 4.59 mmol, 3.0當量) 於二噁烷 (3.0 mL) 中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (114 mg, 156 μmol, 0.1當量)。將混合物脫氣且在100°C下攪拌2小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋, 過濾且濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/0至20/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (220 mg, 48%產率)。黃色油; ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H)

【0884】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(8-丙基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-

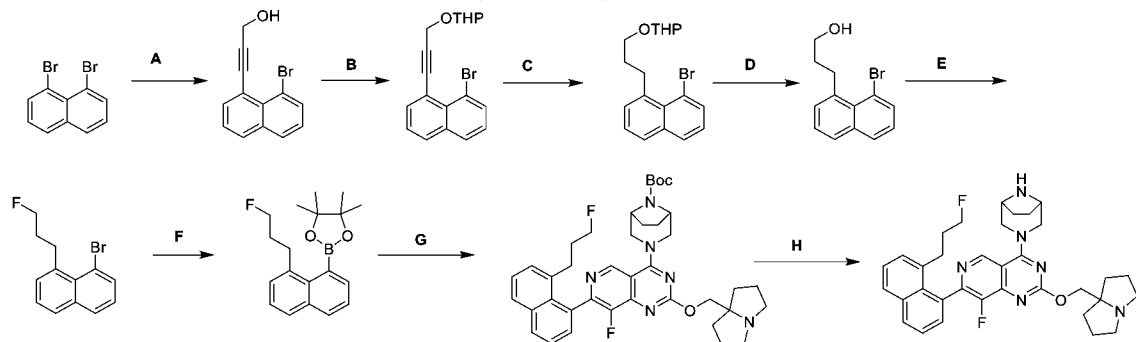
4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (240 mg, 450 μmol , 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(8-丙基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (160 mg, 540 μmol , 1.2當量) 於THF (4.0 mL) 中之溶液中添加 K_3PO_4 (1.5 M, 905 μL , 3.0當量) 及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (65.6 mg, 90.1 μmol , 0.2當量) 且將混合物脫氣且在60°C下攪拌2小時。在完成之後, 反應混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋且接著用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) /乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (125 mg, 41%產率)。黃色固體; LCMS [ESI, M+1]: 667.4。

【0885】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(8-丙基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(8-丙基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (70.0 mg, 105 μmol , 1.0當量) 於乙腈 (1.0 mL) 中之溶液中添加 $\text{HCl} \cdot \text{二噁烷}$ (4 M, 2.0 mL) 且在0°C下攪拌混合物30分鐘。在完成之後, 在25°C下濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Unisil 3-100 C18 ultra 150 $\times$ 50 mm $\times$ 3 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 8% - 38%, 10 min) 純化, 得到標題化合物 (28.8 mg, 41%產率)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.14 (s, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, J =6.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.89 (br d, J =13.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.27 (br d, J =3.2 Hz, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 4H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 0.42 (t, J =7.2 Hz, 3H); LCMS [ESI, M+1]: 567.3。

實施例255



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(3-氟丙基)萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0886】 步驟A. 3-(8-溴-1-萘基)丙-2-炔-1-醇。在N₂下，在80℃下攪拌1,8-二溴萘（10 g，35.0 mmol，1.0當量）、丙-2-炔-1-醇（1.96 g，35.0 mmol，2.07 ml，1.0當量）、CuI（2.00 g，10.5 mmol，0.3當量）、PPh₃（1.83 g，6.99 mmol，0.2當量）及Pd(PPh₃)₂Cl₂（2.45 g，3.50 mmol，0.1當量）於TEA（100 mL）中之混合物2小時。在完成之後，混合物用水（200 mL）、乙酸乙酯（200 mL）稀釋且過濾。分離混合物。有機層且用鹽水（100 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=3/1，R_f=0.22）純化殘餘物，得到標題化合物（4 g，43%產率）。黃色固體。¹H NMR（400 MHz，氯仿-d）δ=7.87-7.75（m，4H），7.41（t，J=7.6 Hz，1H），7.27（t，J=7.6 Hz，1H），4.61（s，2H）。

【0887】 步驟B. 2-[3-(8-溴-1-萘基)丙-2-炔氧基]四氫吡喃。在20℃下攪拌3-(8-溴-1-萘基)丙-2-炔-1-醇（2.5 g，9.57 mmol，1.0當量）、DHP（1.21 g，14.4 mmol，1.31 ml，1.5當量）及TsOH·H₂O（182 mg，957 μmol，0.1當量）於二氯甲烷（25 mL）中之混合物1小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=3/1，R_f=0.53）純化殘餘物，得到標題化合物（3 g，

89%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.87-7.75 (m, 4H), 7.41 (dd, J =7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 5.01 (t, J =3.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 1.91-1.61 (m, 6H)。

【0888】 步驟C. 2-[3-(8-溴-1-萘基)丙氧基]四氫吡喃。在15 psi之H₂下，在25°C下攪拌2-[3-(8-溴-1-萘基)丙-2-炔氧基]四氫吡喃 (2.4 g, 6.95 mmol, 1當量) 及PtO₂ (30 mg) 於乙酸乙酯 (6 mL) 中之混合物2小時。在完成之後，過濾混合物且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1, R_f=0.64) 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.5 g, 21%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.89-7.70 (m, 3H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 4H)。

【0889】 步驟D. 3-(8-溴-1-萘基)丙-1-醇。在25°C下攪拌2-[3-(8-溴-1-萘基)丙氧基]四氫吡喃 (450 mg, 1.29 mmol, 1.0當量) 於HCl/MeOH (4 M, 3 ml, 9.3當量) 中之混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。用飽和碳酸氫鈉將混合物調節至pH > 8且用乙酸乙酯 (2×3.0 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (3.0 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物 (400 mg, 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。黃色固體。LCMS [ESI, M-15]: 249.1。

【0890】 步驟E. 1-溴-8-(3-氟丙基)萘。在0°C下，向3-(8-溴-1-萘基)丙-1-醇 (400 mg, 1.51 mmol, 1.0當量) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之混合物中添加DAST (365 mg, 2.26 mmol, 299 μ L, 1.5當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (260 mg, 兩個步驟, 76%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.78-7.64 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 4.50

(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H)。

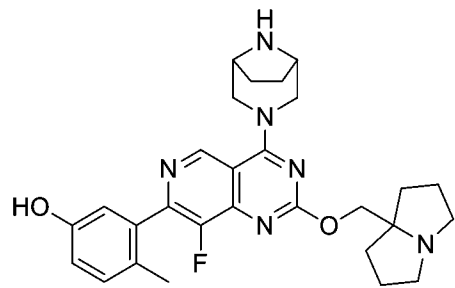
【0891】 步驟F. 2-[8-(3-氟丙基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在110°C下攪拌1-溴-8-(3-氟丙基)萘 (0.15 g, 562 μ mol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (285 mg, 1.12 mmol, 2.0當量)、Pd(dppf)Cl₂ (41.1 mg, 56.2 μ mol, 0.1當量) 及KOAc (165 mg, 1.68 mmol, 3.0當量) 於二噁烷 (3 mL) 中之混合物1小時。在完成之後，混合物用水 (5.0 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×5.0 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (5.0 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=10/1, R_f=0.66) 純化殘餘物，得到標題化合物 (50 mg, 28%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ =7.82-7.78 (m, 1H), 7.63 (ddd, $J=1.6, 7.2, 11.6$ Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 4.47 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 12H)。

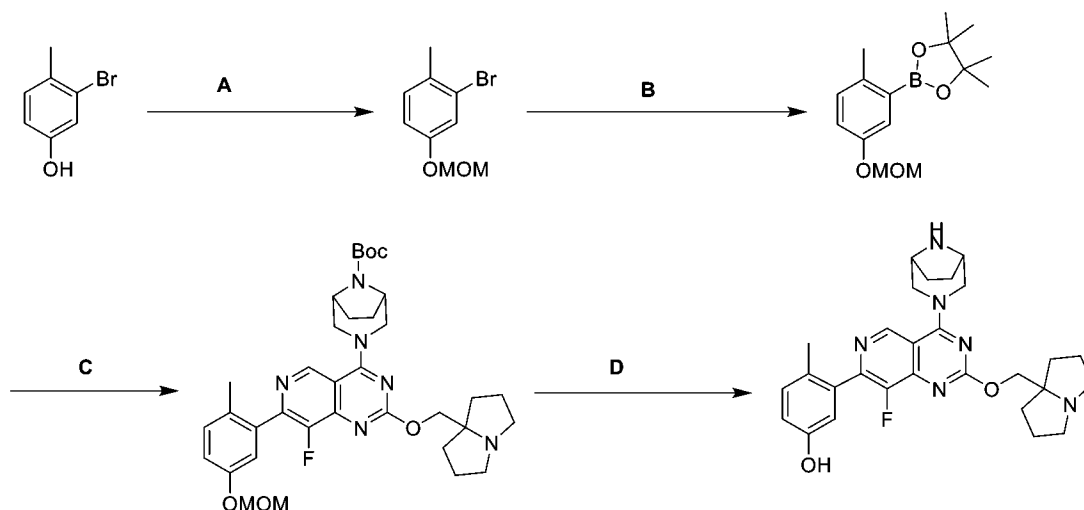
【0892】 步驟G. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(3-氟丙基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在90°C下攪拌(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (30 mg, 56.3 μ mol, 1.0當量)、2-[8-(3-氟丙基)-1-萘基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (21.2 mg, 67.5 μ mol, 1.2當量)、Pd(dppf)Cl₂ (4.12 mg, 5.63 μ mol, 0.1當量) 及Cs₂CO₃ (55.0 mg, 169 μ mol, 3.0當量) 於二噁烷 (1 mL) 及H₂O (0.3 mL) 中之混合物2小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) /乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (20 mg, 44%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 658.4。

【0893】 步驟H. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-(3-氟丙基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶。在15°C下

攪拌(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-(3-氟丙基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯於HCl/二噁烷（4 M，2 mL）及乙腈（0.1 mL）中之混合物10分鐘。在完成之後，在真空中濃縮混合物，殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Shim-pack C18 150×25×10 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：15%-35%，9 min）純化，得到呈黃色油狀之標題化合物（4.62 mg，24%產率，2FA）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.11 (s, 1H), 8.48 (br s, 2H), 8.08 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 4.72-4.56 (m, 4H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.04-3.91 (m, 4H), 3.79 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.63-2.42 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 6H), 2.03-1.81 (m, 4H), 1.78 -1.62 (m, 2H)。FNMR: -139.603, -221.664. LCMS [ESI, M+1]: 585.3。

實施例256





【0894】 步驟A. 2-溴-4-(甲氧基甲氧基)-1-甲基-苯。在0℃下在N₂下向3-溴-4-甲基酚（2.0 g，10.7 mmol，1.0當量）及DIEA（3.46 g，26.7 mmol，4.66 ml，2.5當量）於DCM（20 mL）中之混合物中一次性添加MOMCl（1.12 g，13.9 mmol，1.3當量）。在0℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，濃縮混合物。反應混合物用水（10 mL）稀釋且水層用乙酸乙酯（3×10 mL）萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1）純化殘餘物，得到標題化合物（2.1 g，85%產率）；無色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.27 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

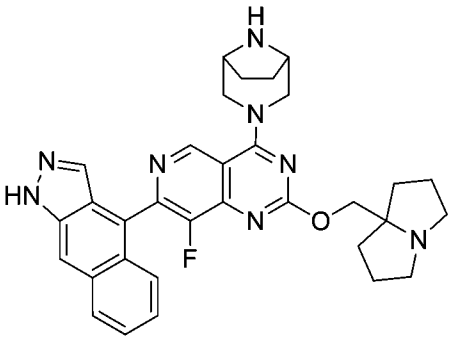
【0895】 步驟B. 2-[5-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在25℃下在N₂下向2-溴-4-(甲氧基甲氧基)-1-甲基-苯（1.90 g，8.22 mmol，1.0當量）及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（5.22 g，20.6 mmol，2.5當量）於二噁烷（20 mL）中之混合物中一次性添加KOAc（2.42 g，24.7 mmol，3.0當量）及Pd(dppf)Cl₂（602 mg，822 μmol，0.1當量）。在100℃下攪拌混合物16小時。在完成之後，反應混合物用水（50 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×50 mL）萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=500/1至10/1）純化且藉由逆相急驟層析[水（0.1%甲酸）/乙腈]進一步純化，得到標題化合物（1.7 g，

73%產率)。黃色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.41 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

【0896】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-甲基苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在25°C下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(300 mg, 563 μmol, 1.0當量)及2-[5-(甲氧基甲氧基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(313 mg, 1.13 mmol, 2.0當量)於二噁烷(8 mL)及H₂O(2 mL)中之混合物中一次性添加Pd(dppf)Cl₂(41.2 mg, 56.3 μmol, 0.1當量)及Cs₂CO₃(550 mg, 1.69 mmol, 3.0當量)。在90°C下攪拌混合物1小時。反應混合物用H₂O(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物(200 mg, 55%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=9.00 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=2.8, 8.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.57 (br d, *J*=12.4 Hz, 2H), 4.38 (br s, 2H), 3.79-3.55 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H), 1.53 (s, 9H); LCMS [ESI, M+1]: 649.7。

【0897】 步驟D. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲基酚。在0°C下在N₂下向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-甲基苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 154 μmol, 1.0當量)於ACN(2 mL)中之混合物中一次性添加HCl·二噁烷(4 M, 2.00 ml, 52.0當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。過濾反應混合

實施例257



FCP-063857

ml, 1.2當量)。在60°C下攪拌反應混合物1小時。在完成之後,在真空中濃縮反應混合物。混合物用MTBE (200 mL) 濕磨。過濾混合物且濾餅用MTBE (100 mL) 洗滌,在真空中脫水,得到標題化合物 (57.0 g, 94%產率)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=10.02 (br s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.87 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 3H), 2.21 (s, 3H)。[ESI, M+1]: 265.9。

【0899】 步驟B. N-(4-溴-2-硝基萘-1-基)乙醯胺。在45°C下向N-(4-溴萘-1-基)乙醯胺 (50.0 g, 189 mmol, 1.0當量) 於AcOH (400 mL) 中之溶液中逐滴添加發煙硝酸 (13.1 g, 208 mmol, 8.57 ml, 1.1當量)。在75°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後,過濾懸浮液且用冷MeOH (120 mL) 及MTBE (360 mL) 洗滌,在真空中脫水,得到標題化合物 (45.0 g, 77%產率)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=10.62 (s, 1H), 8.35 (t, *J*=4.0 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。[ESI, M+1]: 310.9。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0900】 步驟C. 4-溴-2-硝基萘-1-胺。將N-(4-溴-2-硝基萘-1-基)乙醯胺 (45.0 g, 145 mmol, 1.0當量) 於HCl (4 M, 270 ml, 7.4當量) 及EtOH (250 mL) 及THF (500 mL) 中之溶液加熱至80°C保持50小時。在完成之後,在真空中濃縮反應混合物。過濾混合物且用EA (300 mL) 洗滌且在真空中脫水,得到標題化合物 (36.5 g, 88%產率)。紅色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=8.99-8.71 (m, 1H), 8.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.87 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H)。[ESI, M+1]: 268.9。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0901】 步驟D. 1-溴-3-硝基萘。在5°C下向4-溴-2-硝基萘-1-胺 (10.0 g, 37.4 mmol, 1.0當量) 於AcOH (100 mL) 及H₂SO₄ (184 g, 1.84 mol, 100 ml, 98%純度, 49.1當量) 中之溶液中添加NaNO₂ (4.65 g, 67.4 mmol, 1.8當量)。在

5-20°C 下攪拌反應物2小時。向混合物中添加EtOH (100 mL)。將所得溶液添加至CuSO₄ (7.17 g, 44.9 mmol, 6.9 ml, 1.2當量) 及H₃PO₂ (30.0 g, 148 mmol, 100 ml, 32%純度, 3.9當量) 之混合物中且在65°C 下攪拌反應物1小時。在完成之後, 在真空中濃縮反應混合物。殘餘物用H₂O (150 mL) 稀釋且用EA (3×100 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (SiO₂, PE:EA=10:1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (7.8 g, 88%產率)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=8.81 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J*=1.2, 7.1, 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H)。

【0902】 步驟E. 4-溴萘-2-胺。在80°C 下向1-溴-3-硝基萘 (7.80 g, 30.9 mmol, 1.0當量)、HCl (3.05 g, 30.9 mmol, 3.0 ml, 37%純度, 1.0當量) 於EtOH (80 mL) 及H₂O (40 mL) 中之溶液中添加Fe (8.64 g, 155 mmol, 5.0當量)。在80°C 下攪拌反應混合物0.5小時。在完成之後, 過濾混合物且在真空中濃縮濾液。藉由矽膠層析 (SiO₂, PE:EA=5:1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (6.3 g, 83%產率)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.22 (ddd, *J*=1.3, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)。[ESI, M+1]: 221.9。

【0903】 步驟F. 1-溴-3-氟萘。在0°C 下在N₂下, 向4-溴萘-2-胺 (5.00 g, 22.5 mmol, 1.0當量) 及氫氟化吡啶 (55.0 g, 555 mmol, 50 ml, 24.6當量) 之混合物中一次性添加NaNO₂ (2.02 g, 29.3 mmol, 1.3當量)。在80°C 下攪拌混合物8小時。在完成之後, 在真空中濃縮反應混合物。殘餘物用H₂O (100 mL) 稀釋且用EA (2×100 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析 (SiO₂, PE:EA=10:1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (2.5 g, 49%產率)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=8.09-8.04

(m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.88 (dd, $J=2.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=2.4, 9.7$ Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H)。

【0904】 步驟G. 1-溴-3-氟-2-萘醛。在 N_2 下在 $0^\circ C$ 下，經5分鐘向二異丙基胺（1.08 g，10.7 mmol，1.51 ml，1.2當量）於無水THF（20 mL）中之溶液中逐滴添加正丁基鋰（2.5 M，3.55 ml，1.0當量）。在10分鐘之後，將反應混合物冷卻至 $-78^\circ C$ 且經5分鐘逐滴添加1-溴-3-氟萘（2.0 g，8.89 mmol，1.0當量）。在 $-78^\circ C$ 下1小時之後，經10分鐘逐滴添加DMF（779 mg，10.7 mmol，820 μL ，1.2當量）。在完成之後，在 $20^\circ C$ 下用水（50 mL）淬滅反應混合物且接著用水（50 mL）稀釋。混合物用EtOAc（50 mL $\times$ 2）萃取。合併之有機層用飽和氯化鈉溶液（100 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物（2.0 g，83%產率）。黃色固體； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =10.49 (s, 1H), 8.44 (dd, $J=1.0, 8.0$ Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 8.02 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 7.89-7.78 (m, 2H)。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0905】 步驟H. 4-溴-1H-苯并[f]吡啶。在 N_2 下向1-溴-3-氟-2-萘醛（2.0 g，7.90 mmol，1.0當量）於DMSO（20 mL）中之混合物中一次性添加水合肼（2.02 g，39.5 mmol，1.96 ml，98%純度，5.0當量）及DIEA（8.17 g，63.2 mmol，11.0 ml，8.0當量）。在 $130^\circ C$ 下攪拌混合物8小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC（C18，含0.1% FA之水，0-100% MeCN）純化，得到標題化合物（410 mg，18%產率）。灰白色固體；[ESI, $M+1$]: 246.9。

【0906】 步驟I. 4-溴-1-(四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-苯并[f]吡啶。在 $20^\circ C$ 下在 N_2 下，向4-溴-1H-苯并[f]吡啶（150 mg，607 μmol ，1.0當量）及DHP（153 mg，1.82 mmol，166 μL ，3.0當量）於DCM（2 mL）中之混合物中一次性添加TsOH（5.23 mg，30.3 μmol ，0.05當量）。在 $20^\circ C$ 下攪拌混合物12小時。在完成之後，

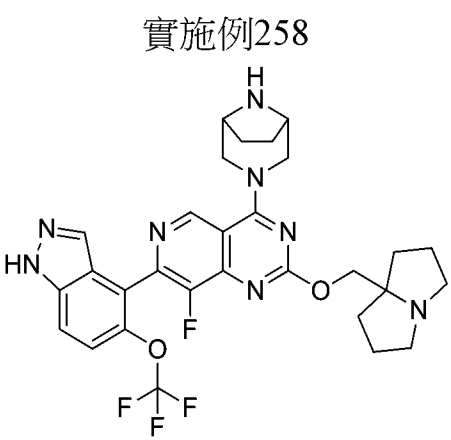
在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2 , PE:EA=20/1至10/1)純化殘餘物，得到標題化合物(110 mg, 54%產率)。黃色固體；[ESI, M+1]: 331.0.

【0907】 步驟J. 1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-苯并[f]吡啶。在 N_2 下，向4-溴-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吡啶(110 mg, 332 μmol , 1.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(101 mg, 398 μmol , 1.2當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物中一次性添加KOAc(97.8 mg, 996 μmol , 3.0當量)及Pd(dppf) Cl_2 (24.3 mg, 33.2 μmol , 0.1當量)。在90°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO_2 , PE:EA=20/1至10/1)純化殘餘物，得到標題化合物(90 mg, 55%產率)。黃色固體；[ESI, M+1]: 379.2。

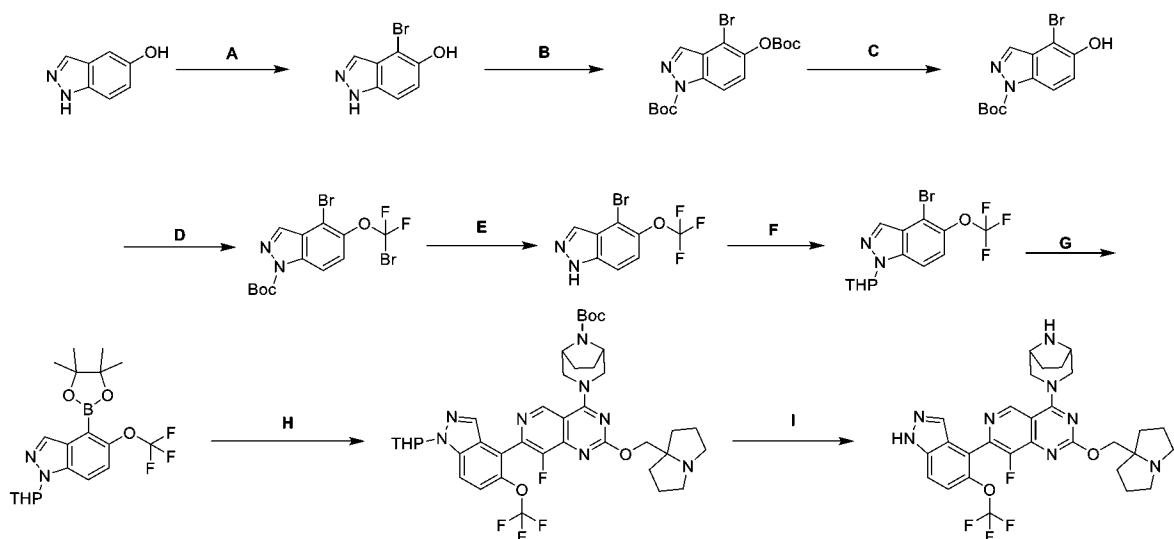
【0908】 步驟K. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-苯并[f]吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在 N_2 下，向1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-苯并[f]吡啶(90 mg, 238 μmol , 1.0當量)及(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(127 mg, 238 μmol , 1.0當量)於甲苯(2 mL)中之混合物中一次性添加 $\text{Ad}_2\text{nBup-Pd-G3}$ (26 mg, 35.7 μmol , 0.15當量)及 K_3PO_4 (1.5 M, 476 μL , 3.0當量)。在90°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC(C_{18} , 含0.1% FA之水, 0-100% MeCN)純化，得到標題化合物(45 mg, 23%產率)。黃色固體；[ESI, M+1]: 749.4

【0909】 步驟L. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1H-苯并[f]吡啶。在0°C下在 N_2 下，向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(1-(四氫-2H-吡喃-2-

基)-1H-苯并[f]吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三丁基酯 (40 mg, 53.4 μmol, 1.0當量) 於DCM (2.0 mL) 中之混合物中一次性添加TFA (3.08 g, 27.0 mmol, 2.0 ml, 506當量)。在20℃下攪拌混合物10分鐘。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm；移動相：[水 (0.225% FA) -ACN]；B%：5%-35%，8.5 min) 純化，得到標題化合物 (5.39 mg, 16%產率, 1.1 FA)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.55- 7.48 (m, 1H), 7.38 (ddd, *J*=1.2, 6.6, 8.7 Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.95 (br t, *J*=13.5 Hz, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.30-2.01 (m, 10H) .[ESI, M+1]: 565.3 。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0910】 步驟A. 4-溴-1H-吡唑-5-醇。向1H-吡唑-5-醇（14 g，104 mmol，1.0當量）於THF（300 mL）中之溶液中添加NBS（18.6 g，104 mmol，1.0當量）。在25℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，濃縮混合物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1）純化殘餘物，得到標題化合物（20 g，90%產率）。橙色固體；R_f=0.5（1:1，石油醚/乙酸乙酯）。

【0911】 步驟B. 4-溴-5-第三丁氧基羰基氧基-吡唑-1-甲酸第三丁酯。向4-溴-1H-吡唑-5-醇（20 g，93.9 mmol，1當量）及DMAP（2.3 g，18.8 mmol，0.2當量）於THF（150 mL）中之溶液中逐滴添加Boc₂O（22.8 g，104 mmol，1.1當量）。在25℃下攪拌混合物3小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析（石油醚/乙酸乙酯=25/1）純化殘餘物，得到標題化合物（13 g，31%產率）。淺黃色固體；R_f=0.65（3:1，石油醚/乙酸乙酯）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=8.44 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J*=0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.52 (s, 9H)。[ESI, M-55]: 357.0。

【0912】 步驟C. 4-溴-5-羥基-吡唑-1-甲酸第三丁酯。在低於5℃下向4-溴-5-第三丁氧基羰基氧基-吡唑-1-甲酸第三丁酯（13 g，29.5 mmol，1.0當量）於THF（100 mL）及H₂O（100 mL）中之溶液中逐份添加NaOH（3.15 g，78.8 mmol，2.7當量）。在20℃下攪拌混合物40小時。在完成之後，反應混合物用乙酸乙酯（150

mL) 稀釋。在低於10°C下，用2 N HCl將混合物之pH值調節至7-8。分離有機層。水相用EA (50 mL×3) 萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=8/1)純化殘餘物，得到標題化合物(4.2 g, 37%產率)。淺黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=10.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H)。[ESI, M-55+2]: 259.0。

【0913】 步驟D. 4-溴-5-[溴(二氟)甲氧基]呋唑-1-甲酸第三丁酯。在0°C下，向4-溴-5-羥基-呋唑-1-甲酸第三丁酯(1.1 g, 3.51 mmol, 1.0當量)於DMF (20 mL)中之溶液中逐份添加NaH (310 mg, 7.75 mmol, 60%純度, 2.2當量)。在0°C下攪拌5分鐘之後，在0°C下添加二溴(二氟)甲烷(2.27 g, 10.8 mmol, 1 mL, 3當量)且在0~25°C下攪拌混合物17小時55分鐘。在完成之後，將反應混合物傾倒以用H₂O (400 mL)及EA (60 mL)稀釋。混合物用EA (50 mL×5)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈=3/17]純化殘餘物，得到標題化合物(0.6 g, 38%產率)。棕色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=8.52 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.66 (s, 9H)。[ESI, M-55+2]: 386.8。

【0914】 步驟E. 4-溴-5-(三氟甲氧基)-1H-呋唑。在N₂氛圍下，在低於15°C下向第三丁基-4-溴-5-[溴(二氟)甲氧基]呋唑-1-甲酸酯(2.4 g, 5.37 mmol, 1當量)於DCE (50 mL)中之溶液中添加AgBF₄ (7.40 g, 38.0 mmol, 7當量)。在65°C下攪拌混合物3小時。在完成之後，將反應混合物倒入冰水(300 mL)中且用EA (300 mL)稀釋。混合物經矽藻土墊過濾。分離有機層。水層用EA (100 mL)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈=1/9]純化殘餘物，得到標題化合物(1.2 g, 77%產率)。棕色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=13.69 (s, 1H), 8.16 (s,

1H), 7.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=0.8, 8.8$ Hz, 1H); [ESI, M+H]: 281.0。

【0915】 步驟F. 4-溴-1-四氫吡喃-2-基-5-(三氟甲氧基)吡啶。在0°C下，向4-溴-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶 (0.6 g, 2.09 mmol, 1當量) 及TsOH·H₂O (41 mg, 216 μmol, 0.1當量) 於THF (10 mL) 中之溶液中逐滴添加DHP (540 mg, 6.42 mmol, 3當量)。在25°C下攪拌混合物4小時。在完成之後，反應混合物用H₂O (30 mL) 及EA (10 mL) 淬滅。在低於10°C下，用NaHCO₃固體將混合物之pH值調節至8-9。混合物用EA (15 mL×4) 萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈=3/17] 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.64 g, 80%產率)。棕色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=8.51 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=0.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=1.2, 9.2$ Hz, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 3H)。

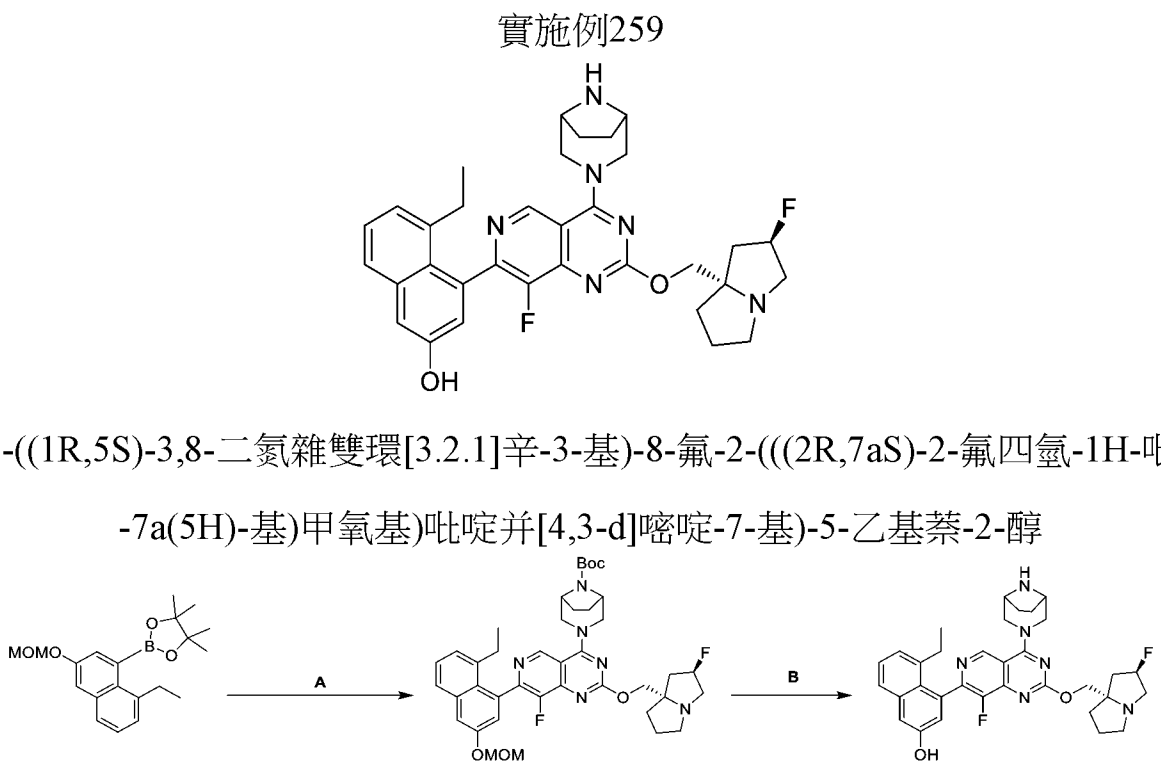
【0916】 步驟G. 1-四氫吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-(三氟甲氧基)吡啶。將4-溴-1-四氫吡喃-2-基-5-(三氟甲氧基)吡啶 (640 mg, 1.69 mmol, 1當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (890 mg, 3.50 mmol, 2當量)、KOAc (517 mg, 5.27 mmol, 3當量) 及Pd(dppf)Cl₂ (130 mg, 178 μmol, 0.1當量) 於二噁烷 (15 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在100°C下攪拌混合物1.5小時。在完成之後，反應混合物用H₂O (30 mL) 稀釋且用EA (15 mL×4) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈=1/9] 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.19 g, 21%產率)。灰色固體；[ESI, M+1]: 413.1。

【0917】 步驟H. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-

3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 188 μ mol, 1當量) 於THF (2.5 mL) 及K₃PO₄ (1.5 M於H₂O中, 0.5 ml, 4.00當量) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (21 mg, 28.8 μ mol, 0.15當量) 添加, 接著添加1-四氫吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)5-(三氟甲氧基)吡啶 (170 mg, 326 μ mol, 1.7當量)。在60°C下攪拌混合物3小時。在完成之後, 反應混合物用H₂O (5 mL) 稀釋且用EA (10 mL×4) 萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%) /乙腈=3/2]純化殘餘物, 得到標題化合物 (62.5 mg, 37%產率)。淺黃色膠; [ESI, M+1]: 783.3。

【0918】 步驟I. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在低於15°C下, 向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-5-(三氟甲氧基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (70 mg, 79.6 μ mol, 1當量) 於ACN (2 mL) 中之溶液中逐滴添加HCl•二噁烷 (4 M, 6 mL)。在15°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在15°C下 (不加熱), 在減壓下濃縮反應混合物, 得到殘餘物。將殘餘物溶解於DCM (5 mL) 及H₂O (5 mL) 中。在低於5°C下, 用NaHCO₃固體將混合物之pH值調節至8-9。混合物用DCM (5 mL×5) 萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Shim-pack C18 150×25×10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 9%-29%, 9 min) 純化, 得到標題化合物 (5.37 mg, 10%產率, 1.8FA)。灰白色固體; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=9.2 Hz,

1H), 7.54 (dd, *J*=1.2, 9.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*=12.4 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.84 (br d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.38 -2.32 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 6H), 2.00-1.91 (m, 4H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz, 甲醇-*d*₄) δ=-59.1, -138. [ESI, M+1]: 599.2 。

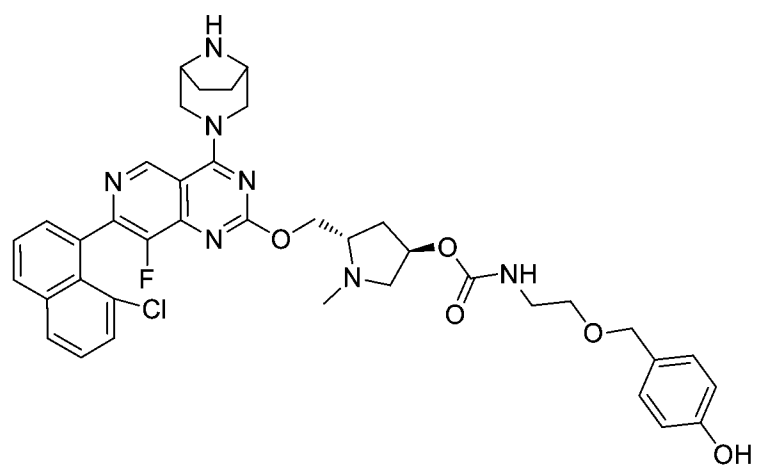


【0919】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萆-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在60℃下，在N₂下攪拌2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萆-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（547 mg，1.60 mmol，1.1當量）、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（800 mg，1.45 mmol，1當量）、K₃PO₄（1.5 M於H₂O中，2.90 ml，3當量）及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈰(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽（106 mg，145 μmol，0.1當量）於THF（18 mL）中之混合物2小時。在完成之後，混合物用水（10 mL）稀釋且

用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (650 mg, 60%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 731.4。

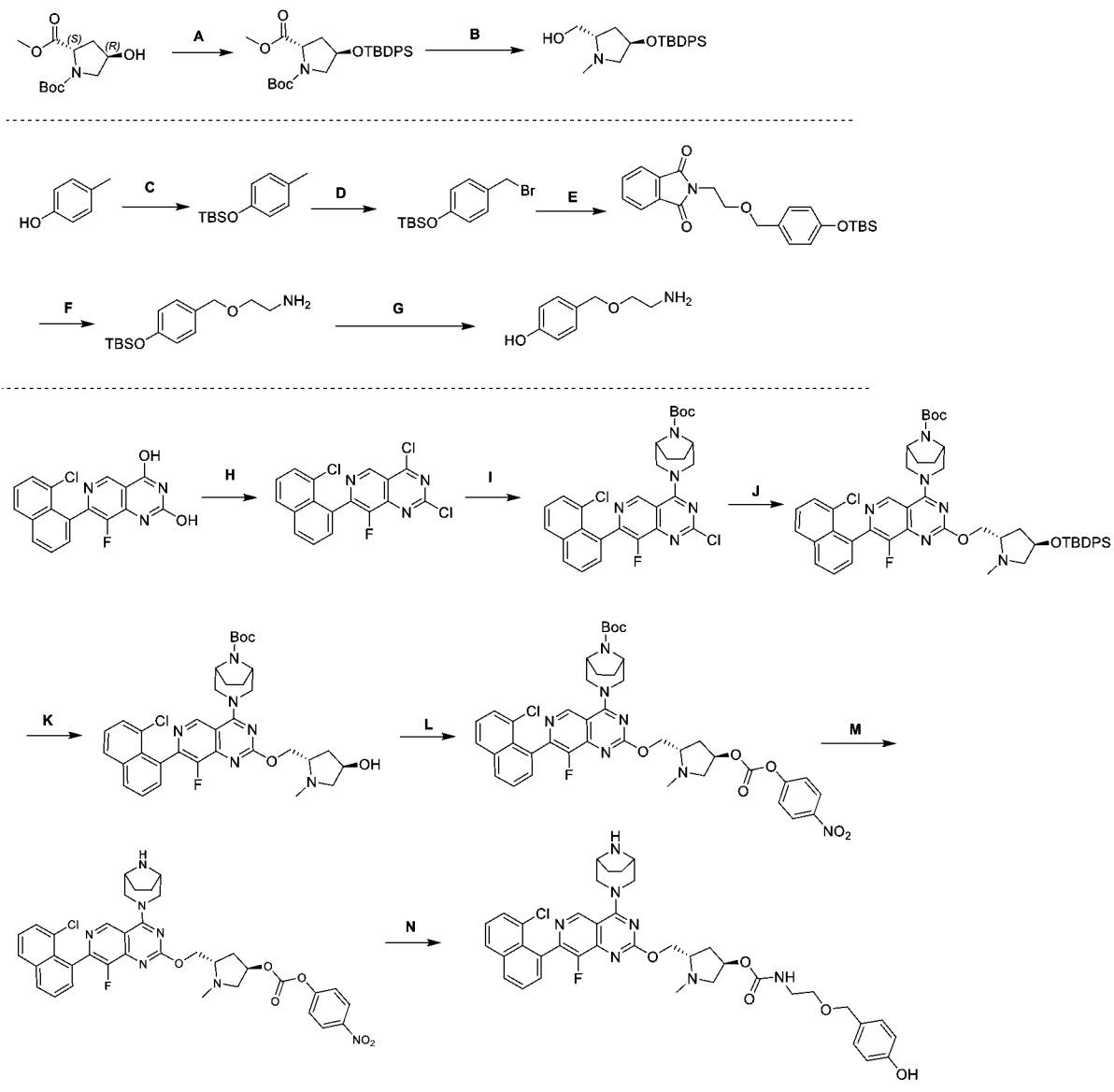
【0920】 步驟B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基萘-2-醇。在20℃下攪拌(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (900 mg, 1.23 mmol, 1當量) 於HCl/二噁烷 (4 M, 3.79 ml, 12.3當量) 及乙腈 (10 mL) 中之混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 3% - 33%, 10 min) 純化，得到標題化合物 (450 mg, 甲酸鹽, 57%產率)。灰白色固體。SFC: 管柱: Chiralpak IC-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: 用於CO₂之相A, 用於MeOH+ACN (0.05% DEA) 之相B; 梯度溶離: 含60% MeOH+ACN (0.05% DEA) 之CO₂。流動速率: 3 mL/min; 偵測器: PDA; 管柱溫度: 35℃; 背壓: 100巴。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.11 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.98-3.61 (m, 5H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.68-2.17 (m, 7H), 2.04 (br d, *J*=13.2 Hz, 5H), 0.89 (dt, *J*=1.6, 7.6 Hz, 3H)。[ESI, M+1]: 587.2。

實施例260



(2-((4-羟基苯甲基)氧基)乙基)胺基甲酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡

咯啉-3-基酯



【0921】 步驟A. (2S,4R)-1-2-甲基4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸第三丁酯。在0°C下在N₂下向4-羥基吡咯啉-1,2-二甲酸(2S,4R)-1-第三丁酯2-甲酯 (10.0 g, 40.8 mmol, 1當量) 及咪唑 (8.33 g, 122.3 mmol, 3.0當量) 於DCM (100 mL) 中之混合物中一次性添加TBDPS-Cl (16.8 g, 61.2 mmol, 15.7 ml, 1.5當量)。在25°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析 (C18, 含0.1% FA之水, 0-100% MeCN) 純化殘餘物，得到標題化合物 (13.5 g, 62%產率)。白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.58 (br s, 4H), 7.52-7.41 (m, 6H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.03 (q, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.33 (s, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.41-1.29 (m, 9H), 1.00 (s, 9H)。[ESI, M-99]: 384.1。

【0922】 步驟B. ((2S,4R)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇。在-40°C下在N₂下向4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)吡咯啉-1,2-二甲酸(2S,4R)-1-第三丁酯2-甲酯 (3.00 g, 6.20 mmol, 1.0當量) 於THF (30 mL) 中之混合物中一次性添加LiAlH₄ (1.41 g, 37.2 mmol, 6.0當量)。在-40°C下攪拌混合物1小時，接著加熱至40°C且攪拌1小時。在完成之後，反應混合物用水 (1.4 mL)、15%氫氧化鈉溶液 (1.4 mL)、水 (5.2 mL) 稀釋且用EtOAc (3×30 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (60 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析 (C18, 含0.1% FA之水, 0-100% MeCN) 純化殘餘物，得到標題化合物 (650 mg, 28%產率)。白色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.61 (ddd, *J*=1.6, 5.0, 7.7 Hz, 4H), 7.54-7.42 (m, 6H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.71 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.07 (br s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.04-1.83 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)。[ESI, M+1]: 370.1。

【0923】 步驟C. 第三丁基二甲基(對甲苯氧基)矽烷。在0°C下在N₂下向對甲酚 (10.0 g, 92.5 mmol, 9.71 ml, 1.0當量) 及咪唑 (18.9 g, 277.4 mmol, 3.0

當量)於DCM(100 mL)中之混合物中一次性添加TBDMSCl(20.9 g, 138.7 mmol, 17.0 ml, 1.5當量)。在20°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚)純化殘餘物，得到標題化合物(17.6 g, 86%產率)。無色油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=6.88 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.57 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.82-0.74 (m, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0924】 步驟D. (4-(溴甲基)苯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷。在N₂下向第三丁基二甲基(對甲苯氧基)矽烷(5.00 g, 22.5 mmol, 1.0當量)於CCl₄(50.0 mL)中之混合物中一次性添加NBS(4.40 g, 24.7 mmol, 1.1當量)及過氧化苯甲醯(54.46 mg, 224.82 μmol, 0.01當量)。在80°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，過濾反應混合物且在真空中濃縮溶液，得到標題化合物(8.5 g, 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。紅色油。

【0925】 步驟E. 2-(2-((4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)苯甲基)氧基)乙基)異吡啶-1,3-二酮。在N₂下，在0°C下經30分鐘時段向2-(2-羥基乙基)異吡啶-1,3-二酮(2.64 g, 13.8 mmol, 1.0當量)於THF(30 mL)中之溶液中添加NaH(1.11 g, 27.7 mmol, 60%純度, 2.0當量)。接著，在0°C下，在N₂下，再經30分鐘將(4-(溴甲基)苯氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(5.00 g, 16.6 mmol, 1.2當量)添加至混合物中。將反應混合物升溫至20°C保持1小時。在完成之後，反應混合物用水(120 mL)淬滅且用EtOAc(120 mL)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(120 mL)洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)純化殘餘物，得到標題化合物(650 mg, 兩個步驟, 11%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.75-7.66 (m, 4H), 6.96 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

【0926】 步驟F: 2-((4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)苯甲基)氧基)乙胺。在

N₂下向2-((4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)苯甲基)氧基)乙基)異吡啶-1,3-二酮 (100 mg, 243.0 μmol, 1.0當量) 於EtOH (2 mL) 中之混合物中一次性添加水合肼 (57.2 mg, 971.9 μmol, 55.8 μL, 85%純度, 4.0當量)。在80°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液，得到標題化合物 (70 mg, 粗物質)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.03 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.66-6.61 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); [ESI, M+1]: 282.2。

【0927】 步驟G. 4-((2-胺基乙氧基)甲基)酚。在N₂下向2-((4-((第三丁基二甲基矽基)氧基)苯甲基)氧基)乙胺 (60 mg, 213.2 μmol, 1.0當量) 於THF (1.0 mL) 中之混合物中一次性添加TBAF (1 M於THF中, 213.17 μL, 1.0當量)。在20°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-100% MeCN]純化殘餘物，得到標題化合物 (30 mg, 粗物質)。白色油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=8.44 (br s, 1H), 7.14 (br d, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.73 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.35 (br s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.15 (br s, 2H)。[ESI, M+1]: 168.1。

【0928】 步驟H. 2,4-二氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。在20°C下在N₂下向7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二醇 (1.50 g, 4.39 mmol, 1.0當量) 於POCl₃ (23.6 g, 154 mmol, 14.3 ml, 35當量) 中之混合物中一次性添加DIEA (2.84 g, 21.9 mmol, 3.82 ml, 5.0當量)。在110°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到標題化合物 (2.00 g, 粗物質)。棕色油。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0929】 步驟I. (1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，在-40°C下經5分鐘時段向2,4-二氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1.6 g, 4.23 mmol, 1當量) 及

DIEA (819.26 mg, 6.34 mmol, 1.10 mL, 1.5當量) 於DCM (15 mL) 中之溶液中逐滴添加3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (807.4 mg, 3.80 mmol, 0.9當量) 於DCM (15 mL) 中之溶液且在-40°C下攪拌混合物25分鐘。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18，含0.1% FA之水，0-100% MeCN]純化殘餘物，得到標題化合物 (750 mg, 兩個步驟，30%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.30 (s, 1H), 8.25 (dd, *J*=1.0, 8.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=1.0, 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 3H), 4.56 (br d, *J*=9.7 Hz, 2H), 4.39-4.27 (m, 2H), 3.85-3.67 (m, 2H), 1.85 (br d, *J*=3.4 Hz, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。[ESI, M+1]: 554.1。

【0930】 步驟J. (1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (500 mg, 902 μmol, 1.0當量) 及((2S,4R)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇 (500 mg, 1.35 mmol, 1.5當量) 於甲苯 (8.0 mL) 中之混合物中一次性添加tBuONa (260 mg, 2.71 mmol, 3.0當量)。在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18，含0.1% FA之水，0-100% MeCN]純化殘餘物，得到標題化合物 (600 mg, 60%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.14 (s, 1H), 8.21 (dd, *J*=1.0, 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 6H), 7.49-7.38 (m, 6H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.44-4.23 (m, 5H), 3.64 (br t, *J*=14.2 Hz, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.67 (br d, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.18 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)。[ESI, M+1]: 887.3。

【0931】 步驟K. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-羥基-1-甲

基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-((第三丁基二苯基矽基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (450 mg, 507 μmol, 1當量) 於THF (2.0 mL) 中之混合物中一次性添加TBAF (1 M於THF中, 507 μL, 1.0當量)。在20℃下攪拌混合物1小時。在完成之後, 在減壓下濃縮反應混合物, 得到殘餘物。藉由管柱層析 (Al₂O₃, 二氯甲烷/甲醇=10/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (580 mg, 粗物質)。黃色油; [ESI, M+1]: 649.2。

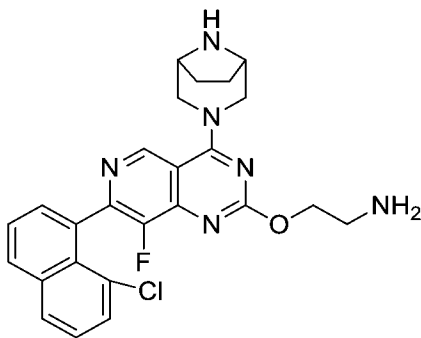
【0932】 步驟L. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-1-甲基-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在20℃下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 77.0 μmol, 1.0當量) 及(4-硝基苯基)氯甲酸酯 (46.6 mg, 231. μmol, 3.0當量) 於THF (1 mL) 中之混合物中一次性添加tBuOK (1 M, 154 μL, 2.0當量)。在20℃下攪拌混合物1小時。在完成之後, 反應混合物在20℃下用淬滅水 (5.0 mL), 用水 (5.0 mL) 稀釋且用EtOA (10 mL×2) 萃取。合併之有機層用飽和氯化鈉溶液 (20 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-100% MeCN]純化殘餘物, 得到標題化合物 (50 mg, 78%產率)。黃色固體; [ESI, M+1]: 814.2。

【0933】 步驟M. (4-硝基苯基)碳酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-1-甲基-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜

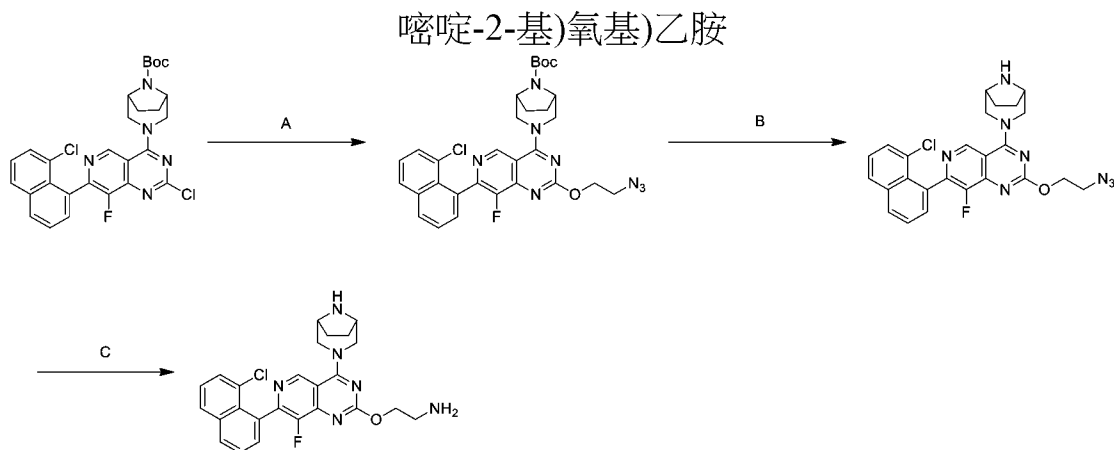
雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 61.4 μmol , 1.0當量) 於MeCN (0.5 mL) 中之溶液中添加HCl/二噁烷 (4 M, 0.25 ml, 16.3當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到標題化合物 (30 mg, 粗物質)。棕色油。[ESI, M+1]: 714.2。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0934】 步驟N. (2-((4-羥基苯甲基)氧基)乙基)胺基甲酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基酯。在N₂下，向(4-硝基苯基)碳酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基酯 (30 mg, 42.0 μmol , 1.0當量) 及4-((2-胺基乙氧基)甲基)酚 (17.6 mg, 105 μmol , 2.5當量) 於DMF (1 mL) 中之混合物中一次性添加DIEA (27.1 mg, 210 μmol , 36.6 μL , 5.0當量)。在20°C下攪拌混合物12小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 13%-43%, 8.5 min) 純化，得到標題化合物 (2.27 mg, 兩個步驟, 6.5%產率)。白色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ =9.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.71 (t, J =7.7 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.10 (br d, J =8.5 Hz, 2H), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.57 (br d, J =13.1 Hz, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 3H), 3.99 (br s, 2H), 3.78 (br t, J =11.8 Hz, 2H), 3.41-3.31 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.88 (br d, J =2.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (br dd, J =5.0, 10.4 Hz, 1H), 2.04-1.76 (m, 6H)。[ESI, M+1]: 742.3。

實施例261



2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萆-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]

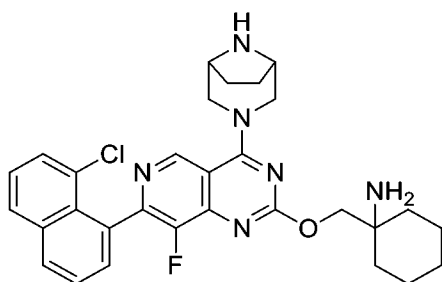


【0935】 步驟A. 3-[2-(2-疊氮基乙氧基)-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將 (1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d] 嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (120 mg, 216 μmol , 1.0當量)、2-疊氮基乙 (37.7 mg, 433 μmol , 2.0當量)、 Cs_2CO_3 (211 mg, 649 μmol , 3.0當量) 於乙腈 (2.0 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。在 N_2 氛圍下, 在60°C下攪拌混合物3小時。反應混合物用水 (3.0 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 2.0 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (120 mg, 91%產率)。黃色油; ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =9.04 (s, 1H), 8.01 (dd, J =1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 4.67 (t, J =5.2 Hz, 2H), 4.62 (br d, J =12.4 Hz, 1H), 4.57 -4.48 (m, 1H), 4.47 -4.32 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 2.02 -1.95 (m, 2H), 1.89 -1.76 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。[ESI, $\text{M}+1$]: 605.2。

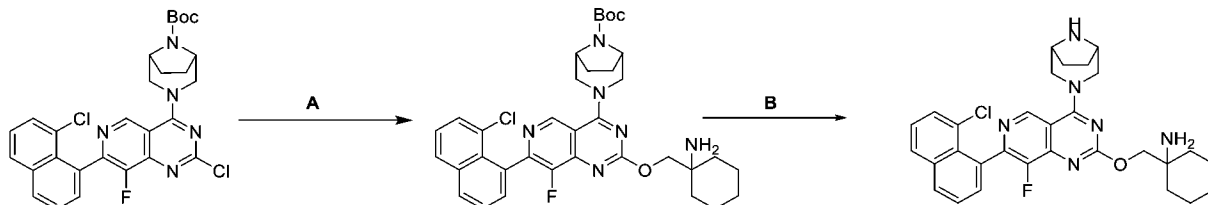
【0936】 步驟B. 2-(2-疊氮基乙氧基)-7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶。向3-[2-(2-疊氮基乙氧基)-7-(8-氯-1-萘基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(90 mg, 149 μmol , 1.0當量)於乙腈(1.0 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷(4 M, 0.5 mL)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。濃縮混合物且接著反應混合物用水(1.0 mL)稀釋。接著,用飽和NaHCO₃水溶液將混合物調節至約pH 8,用二氯甲烷(3×2.0 mL)萃取,經Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮,得到標題化合物(60 mg, 粗物質)。黃色固體。

【0937】 步驟C. 2-[7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基]氧基乙胺。向2-(2-疊氮基乙氧基)-7-(8-氯-1-萘基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-吡啶并[4,3-d]嘧啶(60 mg, 119 μmol , 1.0當量)於H₂O(1.0 mL)及THF(3.0 mL)中之溶液中添加PPh₃(156 mg, 594 μmol , 5.0當量)。在25°C下攪拌混合物12小時。在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Waters×bridge C18 150×50 mm×10 μm ; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 18%-48%, 10 min)純化,得到標題化合物(6.83 mg, 11%產率)。白色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O) δ =8.93 - 8.78 (m, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.06 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.42 (br d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.09 - 1.82 (m, 4H)。[ESI, M+1]: 479.2。

實施例262



1-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)環己胺

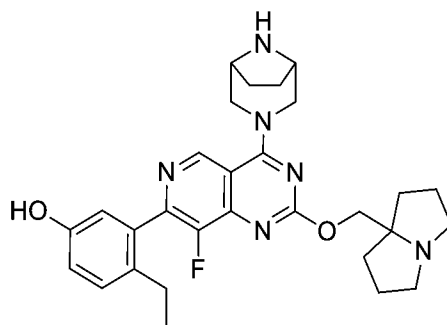


【0938】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-((1-胺基環己基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，在-10℃下經5分鐘時段向(1-胺基環己基)甲醇（51.3 mg，397 μmol，1.1當量）於THF（4 mL）中之溶液中添加NaH（43.3 mg，1.08 mmol，60%純度，3.0當量）。接著，在-10℃下在N₂下，將(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（200 mg，361 μmol，1.0當量）添加至混合物中。在0℃下攪拌反應混合物1小時55分鐘。在完成之後，反應混合物用水（10 mL）淬滅，用水（10 mL）稀釋且用EtOA（20 mL）萃取。合併之有機層用飽和氯化鈉溶液（20 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18，含0.1% FA之水，0-80% MeCN]純化殘餘物，得到標題化合物（70 mg，29%產率）。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=8.87 (s, 1H), 8.24-8.15 (m, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.52-4.20 (m, 4H), 3.71-3.49 (m, 4H), 1.90-1.69 (m, 5H), 1.46 (s, 14H), 1.32-1.22 (m, 4H) ; LCMS [ESI, M+1]: 647.3。

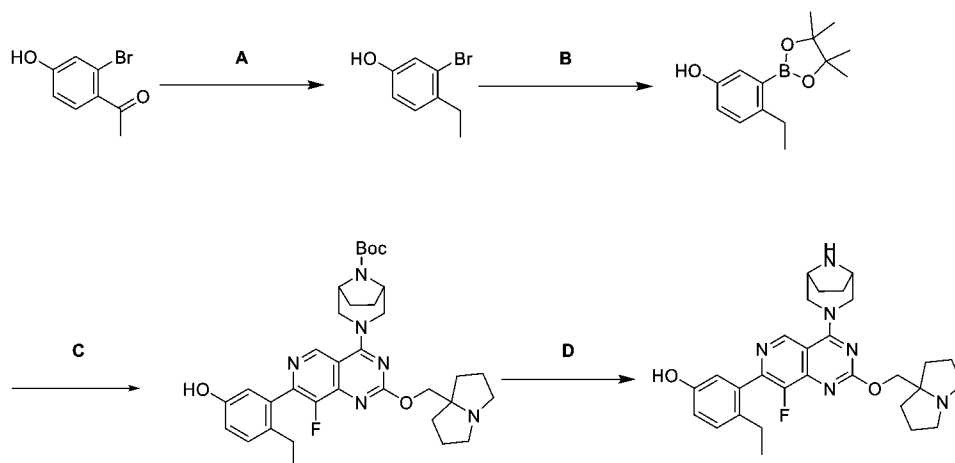
【0939】 步驟B. 1-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)環己胺。在-40℃下在N₂下，向

(1R,5S)-3-(2-((1-胺基環己基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (52.0 mg, 80.3 μ mol, 1.0當量) 於DCM (1 mL) 中之混合物中一次性添加2,6-二甲基吡啶 (103 mg, 963 μ mol, 112.2 μ L, 12當量)、三氟甲烷磺酸三甲基矽酯 (107 mg, 482 μ mol, 87.1 μ L, 6.0當量)。在20°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在減壓下濃縮殘餘物且藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-100% MeCN]純化殘餘物，得到標題化合物 (6.08 mg, 13%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ =8.84 (br s, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.65 (dd, J =0.9, 7.3 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 6.77-6.57 (m, 1H), 5.54-5.39 (m, 1H), 4.70-4.40 (m, 1H), 4.29 (br d, J =13.0 Hz, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.58 (br d, J =12.4 Hz, 2H), 2.25 (br s, 2H), 1.78 (br s, 4H), 1.46 (br s, 7H), 1.35-1.19 (m, 1H) ; LCMS [ESI, M+1]: 547.2。

實施例263



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-乙基酚



【0940】 步驟A. 3-溴-4-乙基酚。在0°C下，向1-(2-溴-4-羟基-苯基)乙酮（2 g，9.30 mmol，1.0當量）於DCM（40 mL）中之溶液中添加BF₃•Et₂O（2.64 g，18.6 mmol，2.30 ml，2.0當量）及三乙基矽烷（3.24 g，27.9 mmol，4.46 ml，3.0當量）。在30°C下攪拌反應混合物12小時。反應混合物用水（20 mL）稀釋且用DCM（3×30 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1）純化殘餘物，得到標題化合物（1.8 g，96%產率）。黃色油；¹H NMR（400MHz，氯仿-d）δ=7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.75 (dd, *J*=2.8, 8.4 Hz, 1H), 2.69 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

【0941】 步驟B. 4-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)酚。將3-溴-4-乙基酚（100 mg，497 μmol，1.0當量）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷）（315 mg，1.24 mmol，2.5當量）、Pd(dppf)Cl₂（36.4 mg，49.7 μmol，0.1當量）、KOAc（146 mg，1.49 mmol，3.0當量）於DMF（2 mL）中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在90°C下攪拌混合物8小時。反應混合物用乙酸乙酯（20 mL）稀釋且用水（3×30 mL）洗滌。合併之有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1）純化殘餘物，得到標題化合物（60 mg，49%產率）。白色固體；¹H NMR（400MHz，氯仿-d）δ=7.22 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.0 Hz,

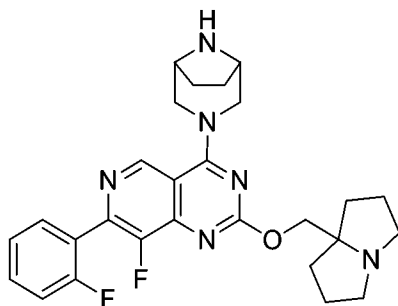
1H), 6.85 (dd, $J=2.8, 8.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.84 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.17 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

【0942】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(2-乙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁基(1R,5S)-第三丁酯 (200 mg, 375 μmol , 1.0當量)、4-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)酚 (186 mg, 750 μmol , 2.0當量)、Pd(dppf)Cl₂ (27.4 mg, 37.5 μmol , 0.1當量)、Cs₂CO₃ (366 mg, 1.13 mmol, 3.0當量)於H₂O (1 mL)及二噁烷 (4 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下，在90°C下攪拌混合物2小時。反應混合物用水 (20 mL)稀釋且用乙酸乙酯 (3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL)洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (130 mg, 53%產率)。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 619.4。

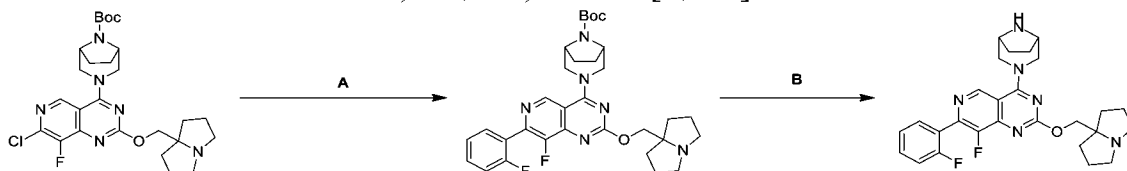
【0943】 步驟D. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-乙基酚。向(1R,5S)-3-(7-(2-乙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (70 mg, 113 μmol , 1.0當量)於ACN (1 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1 mL)。在20°C下攪拌混合物0.5小時。在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 min)純化，得到標題化合物 (11.5 mg, 19%產率)。白色固體；¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ =9.03 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.61 (br d, $J=12.4$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.74 -

3.60 (m, 4H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.47 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.72 (m, 10H), 1.02 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) 。 LCMS [ESI, M+1]: 519.3 。

實施例264



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-氟苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

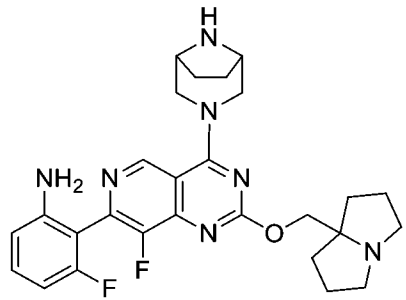


【0944】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-氟苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 188 μ mol, 1.0當量)、(2-氟苯基)酮酸 (78.7 mg, 563 μ mol, 3.0當量)、Pd(dppf)Cl₂ (27.4 mg, 37.5 μ mol, 0.2當量) 及Cs₂CO₃ (183 mg, 563 μ mol, 3.0當量) 於二噁烷 (3 mL) 及H₂O (1 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下, 在90°C下攪拌混合物2小時。在完成之後, 反應混合物用H₂O (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (30 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-60% MeCN]純化殘餘物, 得到標題化合物 (50 mg, 40%產率)。黃色油; LCMS [ESI, M+1]: 593.4 。

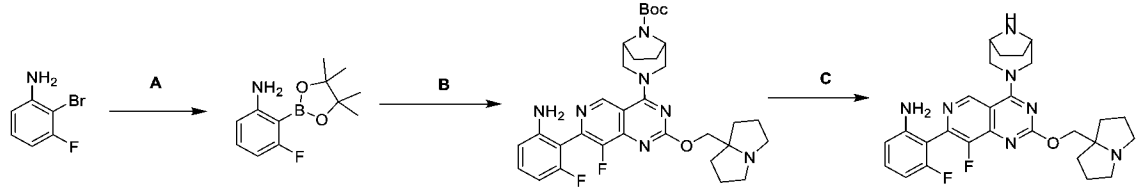
【0945】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-氟苯

基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0℃下向(1R,5S)-3-(8-
氟-7-(2-氟苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二
氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(45 mg, 75.9 μmol, 1.0當量)於MeCN(0.5
mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷(4 M, 1 mL)。在0℃下攪拌混合物0.5小時。
在完成之後,反應混合物用飽和Na₂CO₃水溶液(5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×10
mL)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(20 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在
減壓下濃縮,得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Waters Xbridge
150×25mm×5 μm; 移動相: [水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 12%-42%, 10
min)純化且凍乾,得到標題化合物(7.36 mg, 19%產率)。灰白色固體; ¹H NMR
(400 MHz, CDCl₃-d) δ 9.02 (s, 1H), 7.67 (td, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H),
7.32-7.27 (m, 1H), 7.21 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.56 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H),
3.68-3.58 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.91-1.84
(m, 4H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.71-1.63 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 493.3。

實施例265



2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧
基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯胺



【0946】 步驟A. 3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺。將2-

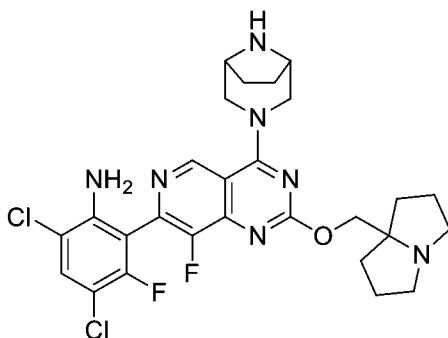
溴-3-氟苯胺(1.20 g, 6.32 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(3.21 g, 12.6 mmol, 2.0當量)、Pd(dppf)Cl₂(924 mg, 1.26 mmol, 0.2當量)及KOAc(3.10 g, 31.6 mmol, 5.0當量)於DMF(15 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下,在80°C下攪拌混合物12小時。在完成之後,反應混合物用H₂O(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(80 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1)純化殘餘物,得到標題化合物(1.2 g, 80%產率)。白色固體; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.15-7.08 (m, 1H), 6.37-6.27 (m, 2H), 4.96 (br s, 2H), 1.36 (s, 12H)。

【0947】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(2-胺基-6-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(300 mg, 563 μmol, 1.0當量)、3-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺(400 mg, 1.69 mmol, 3.0當量)、K₃PO₄(1.5 M, 1.13 ml, 3.0當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(61.5 mg, 84.4 μmol, 0.15當量)於THF(4 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下,在60°C下攪拌混合物3小時。在完成之後,反應混合物用H₂O(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(20 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-70% MeCN]純化殘餘物,得到標題化合物(320 mg, 84%產率)。黃色固體; LCMS [ESI, M+1]: 608.4。

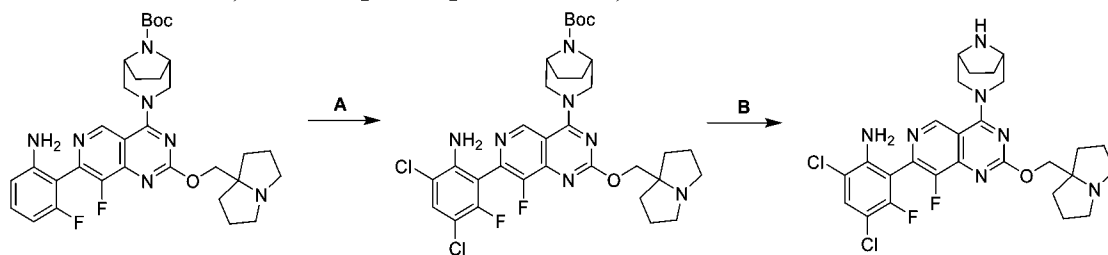
【0948】 步驟C. 2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟苯胺。在0°C下向(1R,5S)-3-(7-(2-胺基-6-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-

4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 165 μ mol, 1.00當量) 於MeCN (1 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 2 mL)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，反應混合物用飽和Na₂CO₃水溶液 (5 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μ m；移動相：[水 (0.225% FA) -ACN]；B%：1% - 30%，10 min) 純化且凍乾，得到標題化合物 (29.2 mg, 33%產率，2FA)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.17 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.53-6.46 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.92 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 508.3。

實施例266



2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4,6-二氯-3-氟苯胺



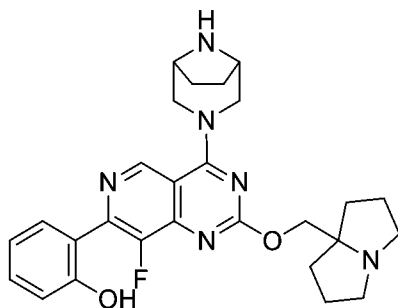
【0949】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-胺基-3,5-二氯-6-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-第502頁，共 864 頁(發明說明書))

FCP-063857

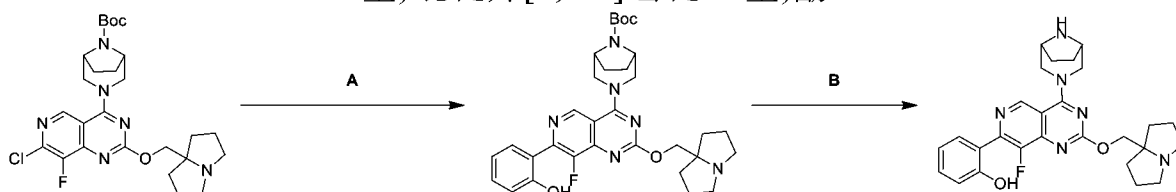
1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(2-胺基-6-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (90 mg, 148 μ mol, 1.0當量) 於ACN (2 mL) 中之溶液中添加NCS (59.3 mg, 444 μ mol, 3.0當量)。在80°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析 (C18, 含0.1% FA之水, 0-40% ACN) 純化殘餘物，得到標題化合物 (10 mg, 9.0%產率)。棕色固體；LCMS [ESI, M+1]: 676.2。

【0950】 步驟B. 2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4,6-二氯-3-氟苯胺。在0°C下向(1R,5S)-3-(7-(2-胺基-3,5-二氯-6-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20 mg, 29.6 μ mol, 1.00當量) 於MeCN (1 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 0.5 mL)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 10%-50%, 8 min) 純化且凍乾，得到標題化合物 (11.2 mg, 56%產率, 2FA)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.18 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.76 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.88 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.26-2.07 (m, 6H), 2.04-1.86 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 576.2。

實施例267



2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶[7a-基]甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)酚

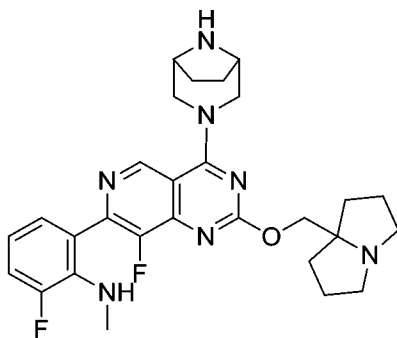


【0951】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡啶[7a-基]甲氧基)-7-(2-羥基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶[7a-基]甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (150 mg, 281 μmol , 1.0當量) 及2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)酚 (186 mg, 844 μmol , 3.0當量) 於二噁烷 (2 mL) 及 H_2O (0.5 mL) 中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (30.9 mg, 42.2 μmol , 0.15當量) 及 Cs_2CO_3 (275 mg, 844 μmol , 3.0當量)。在 90°C 下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應混合物用 H_2O (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析 (C18, 含0.1% FA之水, 0-40% ACN) 純化殘餘物，得到標題化合物 (60 mg, 27%產率)。灰白色固體；LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 591.2。

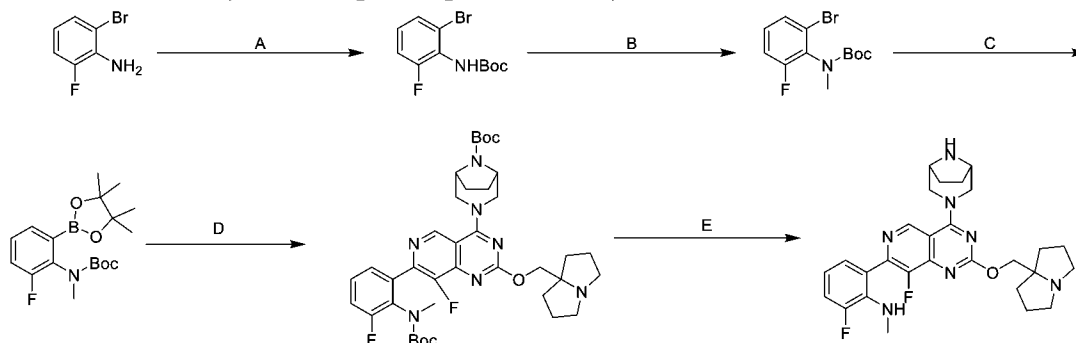
【0952】 步驟B. 2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶[7a-基]甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)酚。在 0°C 下向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡啶[7a-基]甲氧基)-7-(2-羥基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 64.3 μmol , 1.0當量) 於乙腈 (0.5 mL) 中之混合物中添加 $\text{HCl} \cdot \text{二噁烷}$ (4 M, 1.5 mL)。在 0°C 下攪拌混合物0.5小

時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物用MeOH (10 mL) 稀釋及用NaHCO₃固體將pH值調節至7，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150×50mm×10 μm；移動相：[水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：25%-55%，10 min) 純化，得到標題化合物 (17.6 mg，55%產率)。灰白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.34 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18 (dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.06 (dd, *J*=1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 4.56 (br d, *J*=11.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.74-3.58 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 6H), 1.76-1.64 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 491.2。

實施例268



2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟-N-甲基苯胺



【0953】 步驟A. (2-溴-6-氟苯基)胺基甲酸第三丁酯。在-40℃下向2-溴-6-氟苯胺 (5 g, 26.3 mmol, 2.99 ml, 1.0當量) 於THF (30 mL) 中之溶液中逐滴

添加LiHMDS (1 M, 27.1 ml, 1.03當量)。在添加之後，在此溫度下攪拌混合物20分鐘且接著在-40℃下逐滴添加(Boc)₂O (5.17 g, 23.7 mmol, 5.44 ml, 0.9當量)。在-40℃下攪拌所得混合物30分鐘。在完成之後，反應混合物用H₂O (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-100% MeCN]純化且藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1: 0至10:1) 進一步純化，得到標題化合物 (1.6 g, 21%產率)。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.40-7.37 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.06 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H)。

【0954】 步驟B. (2-溴-6-氟苯基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯。在0℃下，向(2-溴-6-氟苯基)胺基甲酸第三丁酯 (1.60 g, 5.51 mmol, 1.0當量) 於THF (15 mL) 中之溶液中逐滴添加LiHMDS (1 M, 8.27 ml, 1.5當量)。在添加之後，在此溫度下攪拌混合物0.5小時且接著在0℃下逐滴添加CH₃I (3.91 g, 27.6 mmol, 1.72 ml, 5.0當量)。在0℃下攪拌所得混合物1.5小時。在完成之後，反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (80 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=1: 0至10:1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (1.6 g, 94%產率)。無色油；[ESI, M-55]: 250.1。

【0955】 步驟C. (2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯。將(2-溴-6-氟苯基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (800 mg, 2.63 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.00 g, 3.95 mmol, 1.5當量)、KOAc (1.29 g, 13.1 mmol, 5.0當量) 及Pd(dppf)Cl₂ (289 mg, 394 μmol, 0.15當量) 於DMF (10 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在80℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用H₂O (15 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。合併之有機層

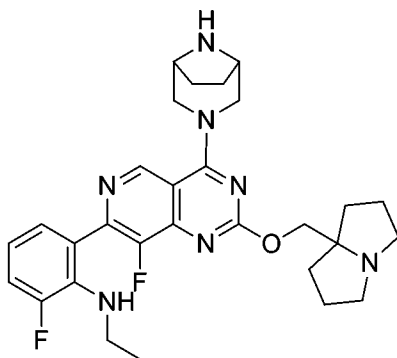
用飽和鹽水（40 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯=1:0至20:1）純化殘餘物，得到標題化合物（750 mg，81%產率）。白色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ =7.53-7.50 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.29 (s, 9H)。

【0956】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(350 mg, 657 μmol , 1.0當量)、(2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(692 mg, 1.97 mmol, 3.0當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鉍(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(71.7 mg, 98.5 μmol , 0.15當量)及 K_3PO_4 (1.5 M, 1.5 ml, 3.43當量)於THF (6 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次且接著在 N_2 氛圍下，在60°C下攪拌混合物3小時。在完成之後，反應混合物用 H_2O (10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-50% MeCN]純化殘餘物，得到標題化合物(260 mg, 54%產率)。黃色固體；[ESI, M+1]: 722.4。

【0957】 步驟E. 2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟-N-甲基苯胺。向(1R,5S)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(240 mg, 332 μmol , 1.0當量)於乙腈(2 mL)中之溶液中添加 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷(4 M, 2 mL)。在0°C下攪拌混合物20分鐘。在完成之後，反應混合物用 H_2O (10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(20 mL)洗滌，

經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Unisil 3-100 C18 ultra 150×50mm×3 μm ；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：1%-30%，10 min）純化且凍乾，得到標題化合物（99.9 mg，48%產率，2FA）。黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.13 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.79 (d, J =13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.92 (d, J =13.2 Hz, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.74 (d, J =3.2 Hz, 3H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 2H)。[ESI, M+1]: 522.4。

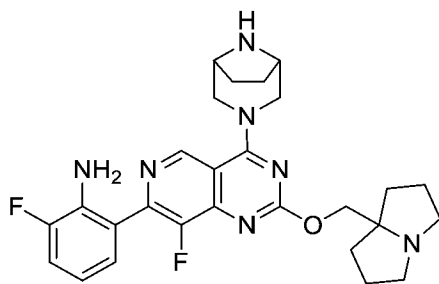
實施例269



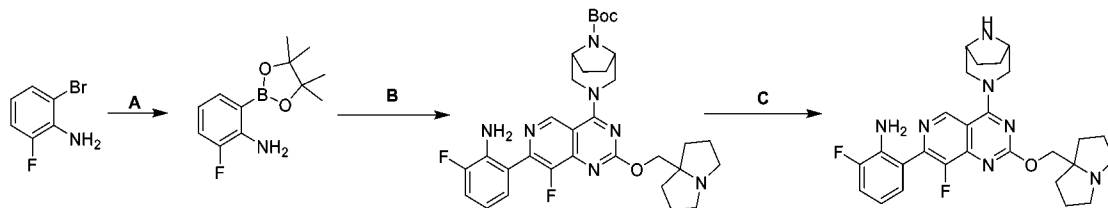
2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N-乙基-6-氟苯胺

【0958】 根據實施例268，在步驟B中用碘乙烷代替碘甲烷且將反應溫度升高至20℃合成。黃色固體（12.5 mg，1.7當量 HCOOH ）； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 7.19 (br d, J =7.6 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 4.72-4.54 (m, 4H), 4.10-3.69 (m, 6H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.12-1.85 (m, 8H), 1.09 (t, J =7.2 Hz, 3H)。[ESI, M+1]: 536.3。

實施例270



2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟苯胺



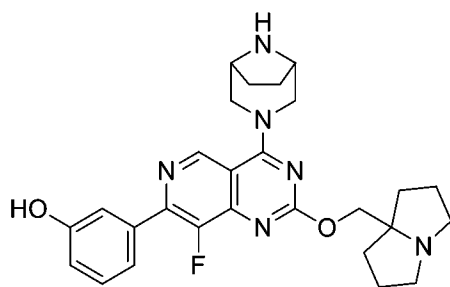
【0959】 步驟A. 2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺。向2-溴-6-氟苯胺（1.0 g，5.26 mmol，599 μ L，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（2.67 g，10.5 mmol，2.0當量）及KOAc（2.58 g，26.3 mmol，5.0當量）於DMF（10 mL）中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂（385 mg，526 μ mol，0.10當量）。在80°C下攪拌混合物12小時。在完成之後，向反應混合物中添加水（10 mL）且用乙酸乙酯（3×10 mL）萃取。有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=100:1 - 20:1）純化殘餘物，得到標題化合物（610 mg，49%產率）。白色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =7.39 (dd, *J*=0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H), 4.83 (br s, 2H), 1.36 (s, 12H)。

【0960】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(2-胺基-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（200 mg，375 μ mol，1.0當量）及Cs₂CO₃（367 mg，1.13 mmol，3.0當量）於二噁烷（3 mL）及H₂O（1 mL）中

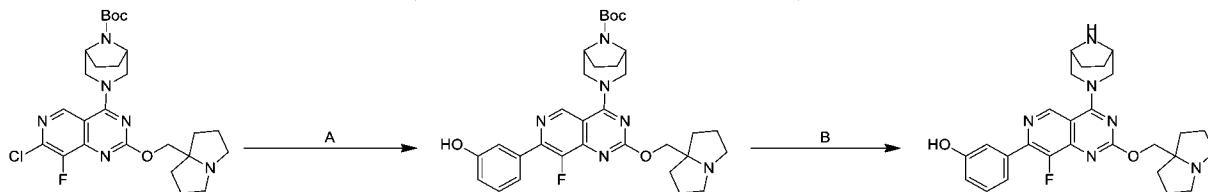
之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (54.9 mg, 75.0 μmol, 0.2當量)。接著，將2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺 (178 mg, 750 μmol, 2.0當量) 添加至混合物中。懸浮液在真空中脫氣且用N₂吹掃若干次。在90°C下攪拌混合物3小時。在完成之後，混合物用水 (5 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取，合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由逆相急驟層析 (C18, 0.1%甲酸條件) 純化殘餘物，得到標題化合物 (120 mg, 49%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=8.96 (s, 1H), 7.38 (dd, *J*=2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.81-6.72 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.55 (br d, *J*=12.4 Hz, 2H), 4.46-4.26 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.81-3.54 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.79-1.60 (m, 8H), 1.53 (s, 9H)。[ESI, M+1]: 608.3。

【0961】 步驟C. 2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-6-氟苯胺。向(1R,5S)-3-(7-(2-胺基-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (90 mg, 148 μmol, 1.0當量) 於MeCN (0.5 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 13.5 ml, 365當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Unisil 3-100 C18 ultra 150×50 mm×3 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 1%-30%, 10 min) 純化，得到標題化合物 (14.8 mg, 19%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.18 (br s, 1H), 7.27 (br d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.20-7.06 (m, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.76 (br d, *J*=12.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.87 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 4H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H)。[ESI, M+1]: 508.3。

實施例271



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)酚

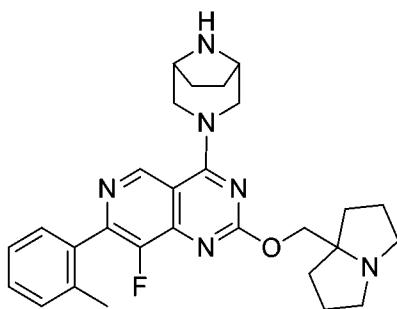


【0962】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(3-羟基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在 N_2 下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (150 mg, 282 μ mol, 1.0當量) 及(3-羟基苯基)硼酸 (77.7 mg, 563 μ mol, 2.0當量) 於二噁烷 (3 mL)、 H_2O (1 mL) 中之混合物中一次性添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (20.6 mg, 28.2 μ mol, 0.1當量)、 Cs_2CO_3 (275 mg, 845 μ mol, 3.0當量)。在 $90^\circ C$ 下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應混合物用EtOAc (20 mL $\times$ 3) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (0.1% FA)/乙腈] 純化殘餘物，得到標題化合物 (90.0 mg, 53%產率)。灰白色固體； 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ =9.68 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (t, J =8.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 4.51 (br d, J =12.3 Hz, 2H), 4.27 (br s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.62 (br d, J =12.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 6H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。 (ESI, $M+1$): 591.2。

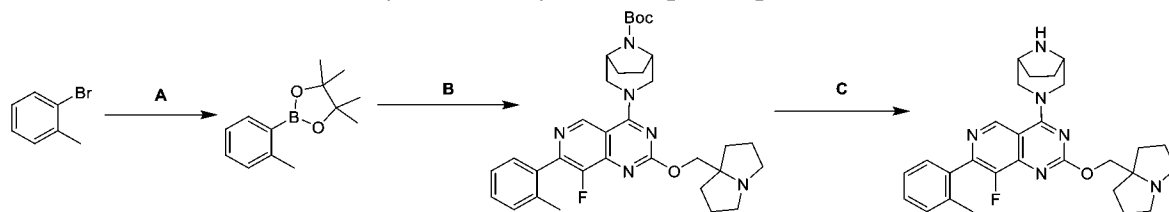
【0963】 步驟B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)酚。在 N_2 下，向(1R,5S)-3-(8-氟

-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(3-羥基苯基)吡啶并[4,3-d]嘓啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40 mg, 67.7 μ mol, 1.0當量) 於MeCN (2 mL) 中之混合物中一次性添加HCl•二噁烷 (4 M, 320 μ L, 18.9當量)。在0°C下攪拌混合物30分鐘。在完成之後, 在減壓下濃縮殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150 $\times$ 50mm $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 min) 純化, 得到標題化合物 (13.35 mg, 39%產率)。白色固體; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ =9.66 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 4.40 (br d, *J*=12.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 4H), 1.66 -1.53 (m, 6H)。[ESI, M+1]: 491.2。

實施例272



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(鄰甲苯基)吡啶并[4,3-d]嘓啶



【0964】 步驟A. 4,4,5,5-四甲基-2-(鄰甲苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷。向1-溴-2-甲基苯 (2.0 g, 11.7 mmol, 1.41 ml, 1.0當量) 及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (5.94 g, 23.4 mmol, 2.0當量) 於二

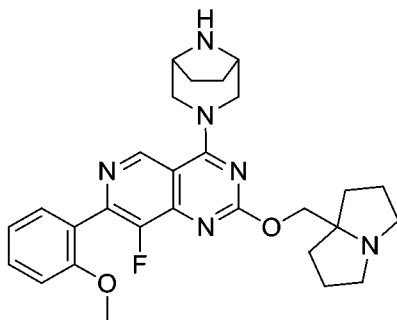
噶烷（25 mL）中之混合物中添加KOAc（3.44 g，35.1 mmol，3.0當量）。將混合物脫氣，接著，在N₂下向上述混合物中添加Pd(dppf)Cl₂（855 mg，1.17 mmol，0.10當量）。在N₂下，在100°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯（15 mL）及水（15 mL）稀釋。分離有機層。用乙酸乙酯（15 mL）萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水（20 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=50/1-30/1）純化殘餘物兩次，得到標題化合物（1.7 g，67%產率）。無色油；R_f=0.25（石油醚:乙酸乙酯=10:1）；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.80-7.76 (m, 1H), 7.31 (td, *J*=1.2, 12.6 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

【0965】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(鄰甲苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（120 mg，225 μmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(鄰甲苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷（147 mg，675 μmol，3.0當量）及Cs₂CO₃（220 mg，675 μmol，3.0當量）於二噶烷（3 mL）及H₂O（1 mL）中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂（16.5 mg，22.5 μmol，0.10當量）。在90°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯（8 mL）及水（8 mL）稀釋。分離有機層。用乙酸乙酯（8 mL）萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水（8 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（91 mg，67%產率）。黃色油；LCMS [ESI, M+1]: 589.3。

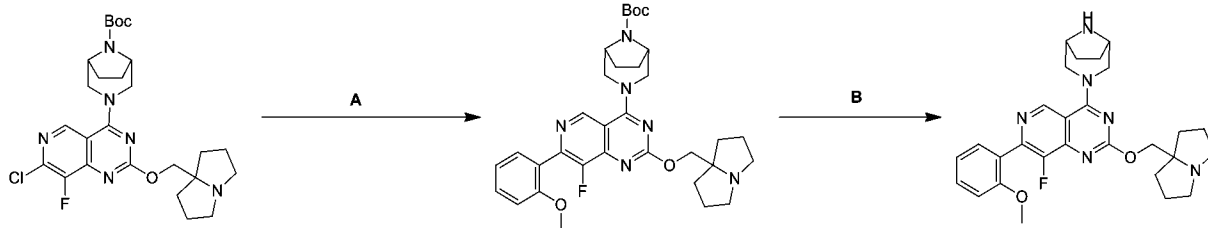
【0966】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(鄰甲苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下，向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(鄰甲苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-

二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (109 mg, 185 μ mol, 1.0當量) 於乙腈 (1 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M, 2 ml, 43當量)。在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μ m；移動相：[水 (0.225% FA) -ACN]；B%：3% - 23%，7 min) 純化，得到標題化合物 (6.95 mg, 7.6%產率, 2FA)。灰白色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.14 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 4H), 4.78 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.89 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 489.3。

實施例273



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-甲氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

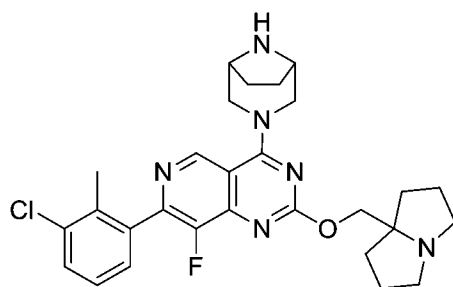


【0967】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-甲氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (120 mg, 225 μ mol, 1當量)、

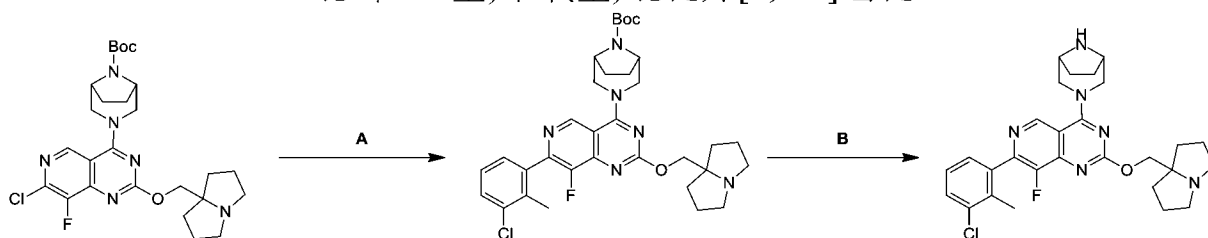
(2-甲氧基苯基)酮酸 (103 mg, 675 μmol , 3當量)、 Cs_2CO_3 (293 mg, 900 μmol , 4當量) 於二噁烷 (3 mL) 及 H_2O (1 mL) 中之混合物中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16.5 mg, 22.5 μmol , 0.1當量)。將混合物脫氣且在 90°C 下攪拌3小時。在完成之後，反應混合物用水 (30 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 ($2\times 40\text{ mL}$) 萃取。合併之有機相用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) / 乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (44.6 mg, 33% 產率)。無色油；LCMS [ESI, M+1]: 605.4。

【0968】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-甲氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在 0°C 下，向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-甲氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 82.7 μmol , 1當量) 於ACN (0.5 mL) 中之溶液中添加 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷 (4 M, 1 mL, 48.4當量)，在 0°C 下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，濃縮混合物。接著，殘餘物用飽和 NaHCO_3 調節至約pH 8且用溶劑 (DCM:MeOH=10:1) ($2\times 20\text{ mL}$) 萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge C18 150 $\times$ 50 mm $\times$ 10 μm ；移動相：[水 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]；B%：18%-48%，10 min) 純化，得到標題化合物 (16.3 mg, 38%產率)。灰白色固體； ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =9.02 (s, 1H), 7.51 (dd, J =1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.10 (td, J =0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J =8.0 Hz, 1H), 4.57 (br d, J =11.6 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69-3.55 (m, 4H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 6H); LCMS [ESI, M+1]: 505.4。

實施例274



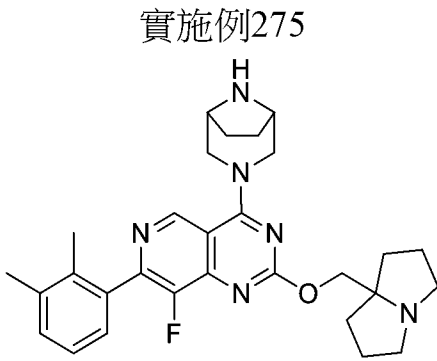
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



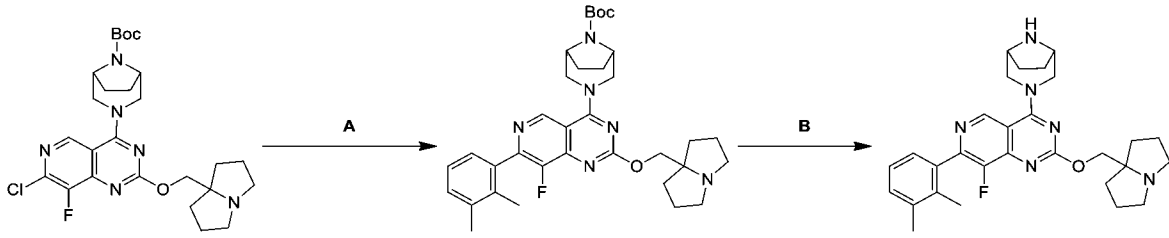
【0969】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 188 μmol, 1.0 當量)、(3-氯-2-甲基苯基)酮酸 (160 mg, 938 μmol, 5.0 當量)、Cs₂CO₃ (306 mg, 938 μmol, 5.0 當量) 於二噁烷 (2 mL) 及H₂O (0.6 mL) 中之混合物中添加二第三丁基(環戊基)磷烷;二氯鉍;鐵 (12.2 mg, 18.8 μmol, 0.1 當量)，在65°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，用水 (10 mL) 淬滅混合物，過濾且用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合併之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) /乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (70.0 mg, 60%產率)。黃色油。LCMS [ESI, M+1]: 623.3。

【0970】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下向(1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (70.0 mg, 112 μmol,

1.0當量) 於ACN (0.5 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1 ml, 36當量) 且接著在0℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在25℃下濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 6%-26%, 8 min)純化, 得到標題化合物 (10.0 mg, 14%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.15 (s, 1H), 7.56 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 4.78 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.88 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.75- 3.65 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.33 (dd, *J*=6.8, 12.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 3H), 2.25-1.87 (m, 10H)。LCMS [ESI, M+1]: 523.3。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡叻-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

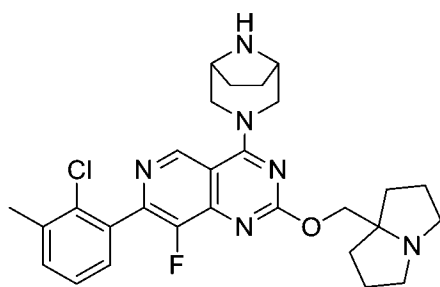


【0971】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2,3-二甲基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡叻-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(120 mg, 225 μmol, 1.0當量)、(2,3-二甲基苯基)酮酸 (101 mg, 675 μmol, 3.0當量) 及Cs₂CO₃ (220

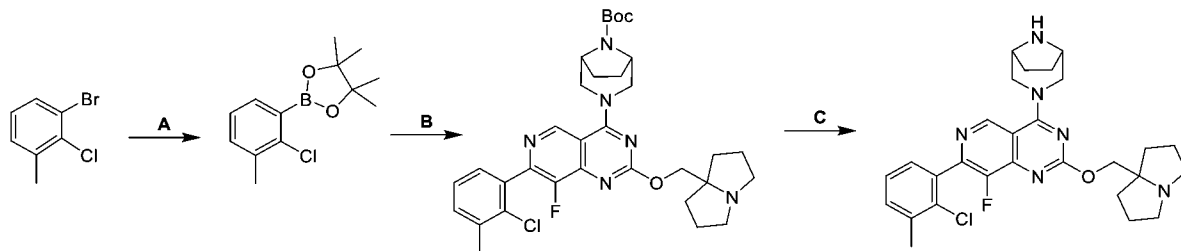
mg, 675 μ mol, 3.0當量) 於二噁烷 (3 mL) 及H₂O (1 mL) 中之混合物中添加 Pd(dppf)Cl₂ (16.5 mg, 22.5 μ mol, 0.10當量)。在90°C 下攪拌混合物1小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (6 mL) 及水 (6 mL) 稀釋。分離有機層。用乙酸乙酯 (8 mL) 萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (10 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (120 mg, 60%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1, M/2+1]:603.4, 302.4。

【0972】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,3-二甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C 下, 向 (1R,5S)-3-(7-(2,3-二甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (140 mg, 158 μ mol, 1.0 當量) 於乙腈 (1 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M, 2 ml, 51當量)。在0°C 下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 6%-26%, 8 min) 純化, 得到標題化合物 (21.3 mg, 22%產率, 2FA)。白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.13 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 4.80 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.91 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 6H)。LCMS [ESI, M+1, M/2+1]:252.4,503.3。

實施例276



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯-3-甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0973】 步驟A. 2-(2-氯-3-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。

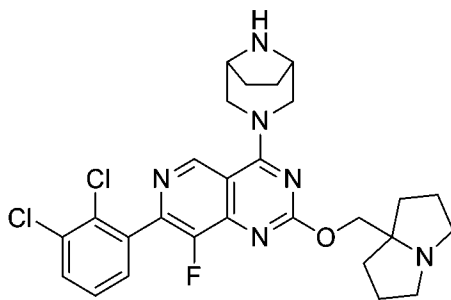
將1-溴-2-氯-3-甲基苯（1 g，4.87 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.85 g，7.30 mmol，1.5當量）、AcOK（1 g，10.2 mmol，2.1當量）及Pd(dppf)Cl₂（356 mg，486 μmol，0.1當量）於二噁烷（20 mL）中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在100°C下攪拌混合物2小時。反應混合物用H₂O（100 mL）稀釋且用乙酸乙酯（25 mL×4）萃取。合併之有機層用飽和鹽水（10 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈=0/1]純化殘餘物，得到標題化合物（0.9 g，73%產率）。紅棕色油；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=7.44-7.43 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 2.36 (s, 3 H), 1.36 (s, 12H)。

【0974】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將（1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（150 mg，281 μmol，1.0當量）、2-(2-氯-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（360 mg，1.43 mmol，

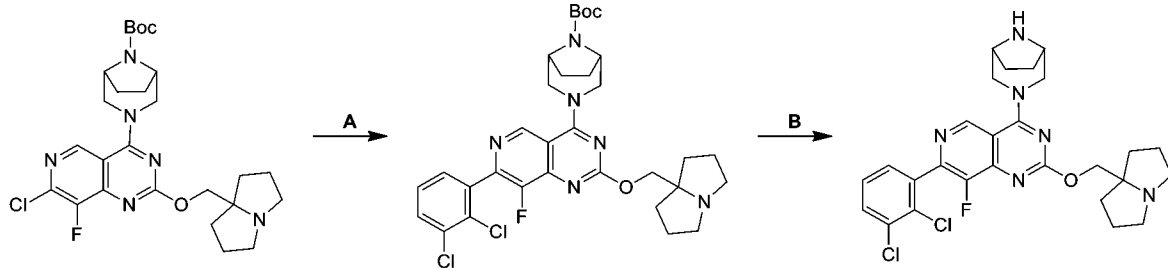
5.1當量)及 Cs_2CO_3 (459 mg, 1.41 mmol, 5.0當量)及 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (19 mg, 29.15 μmol , 0.1當量)於二噁烷(4 mL)及 H_2O (0.8 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。在 N_2 氛圍下,在 65°C 下攪拌混合物2小時。反應混合物用 H_2O (5 mL)稀釋且用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈=7/13]純化殘餘物,得到標題化合物(140 mg, 78%產率)。淺黃色發泡體;LCMS [ESI, M+1]: 623。

【0975】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯-3-甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在低於 5°C 下向(1R,5S)-3-(7-(2-氯-3-甲基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(75 mg, 118 μmol , 1.0當量)於 MeCN (3 mL)中之溶液中逐滴添加 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷(4 M, 0.7 mL, 24當量)。在5至 15°C 下攪拌混合物0.5小時。在減壓下,在不加熱之情況下濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μm ; 移動相: [水(0.225% FA)-ACN]; B%: 9%-29%, 8min)純化。收集所需溶離份且凍乾,得到標題化合物(29.4 mg, 39%產率, 2FA)。灰白色固體; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.39 (dd, J=7.6, 1.22 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.68 (d, J=13.2 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 8H), 1.94-1.84 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 523。

實施例277



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,3-二氯苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

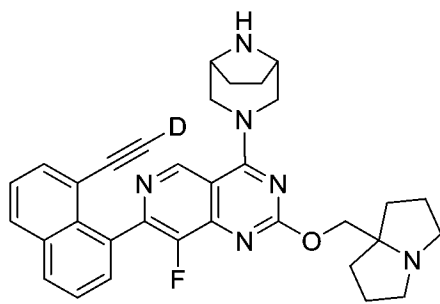


【0976】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2,3-二氯苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(200 mg, 375 μ mol, 1.0當量)、(2,3-二氯苯基)酮酸(358 mg, 1.88 mmol, 5.0當量)及Cs₂CO₃(612 mg, 1.88 mmol, 5.0當量)於二噁烷(5 mL)及H₂O(1 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃4次。添加Pd(dtbpf)Cl₂(26.0 mg, 39.9 μ mol, 0.11當量)。將混合物脫氣且用N₂吹掃4次。在N₂氛圍下,在65°C下攪拌反應物2小時。接著,反應混合物用H₂O(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機層用飽和鹽水(10 mL)洗滌,經無水Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈=7/13]純化殘餘物,得到標題化合物(80 mg, 32%產率)。淺黃色發泡體;LCMS [ESI, M+1]: 643。

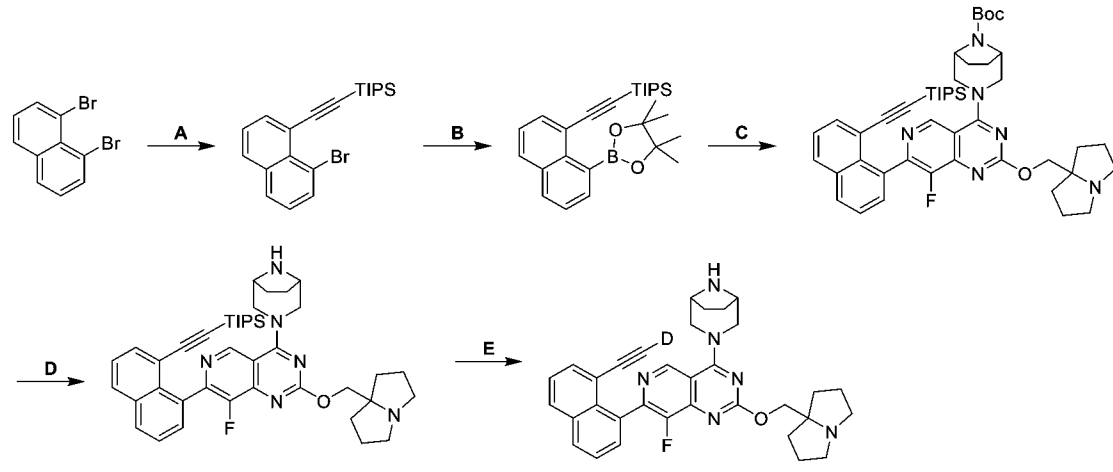
【0977】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,3-二氯苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在低於10°C下向(1R,5S)-3-(7-(2,3-二氯苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (72 mg, 110 μmol, 1.0當量) 於MeCN (3.6 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 0.9 mL)。在5至15°C下攪拌混合物0.5小時。在減壓下，在不加熱之情況下濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30mm×3 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 8%-28%, 8 min) 純化。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物 (12.91 mg, 18%產率, 2FA)。灰白色固體; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.15 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.79-7.67 (m, 1H), 7.49 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.73 (br d, J=12.96 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.83 (br d, J=13.20 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 8H), 1.98-1.89 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 543。

實施例278



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-(乙炔基-d)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0978】 步驟A. ((8-溴萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷。在N₂氛圍下，向1,8-二溴萘（5.00 g，17.5 mmol，1.00當量）及乙炔基(三異丙基)矽烷（3.19 g，17.5 mmol，3.92 ml，1.00當量）於TEA（60.0 mL）中之混合物中添加CuI（333 mg，1.75 mmol，0.10當量）、Pd(PPh₃)₂Cl₂（614 mg，874 μmol，0.05當量）及PPh₃（459 mg，1.75 mmol，0.10當量）且接著在80°C下攪拌混合物3小時。在完成之後，反應混合物用乙酸乙酯（200 mL）稀釋及且用水（3×100 mL）洗滌。有機層且用鹽水（50 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，PE/EA=1/0）純化殘餘物，得到標題化合物（5.50 g，14.2 mmol，81%產率）。淺黃色油。

【0979】 步驟B. 三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷。在N₂氛圍下，向((8-溴萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（2.00 g，5.16 mmol，1.00當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（2.62 g，10.3 mmol，2.00當量）及KOAc（2.53 g，25.8 mmol，5.00當量）於甲苯（20 mL）中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂（378 mg，516 μmol，0.10當量）且接著在80°C下攪拌混合物12小時。在完成之後，過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。藉由管柱層析（SiO₂，PE/EA=1/0至5/1）純化殘餘物，得到標題化合物（1.60 g，3.31 mmol，64%產率）。淺黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.77 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.23-1.12 (m, 21H)。

【0980】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向三異丙基((8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)矽烷（543 mg，1.13 mmol，2.00當量）及(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（300 mg，563 μmol，1.00當量）於THF（5 mL）中之溶液

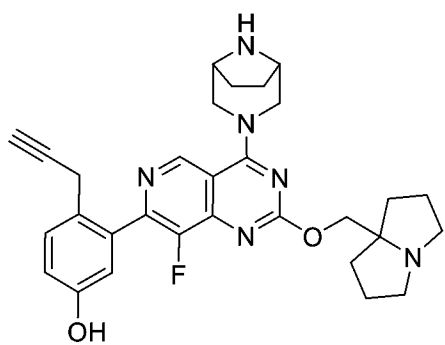
中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (61.5 mg, 84.4 μ mol, 0.15當量)、 K_3PO_4 (1.50 M, 1.13 mL, 3.00當量) 且接著在 N_2 氛圍下, 在60°C下攪拌混合物12小時。在完成之後, 混合物用 H_2O (40 mL) 淬滅且接著用EA (60 mL) 萃取。有機層且用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2 , DCM:MeOH=10:1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (300 mg, 354 μ mol, 63%產率)。淺黃色固體; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.80 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.45 (t, J =7.6 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.43-4.18 (m, 5H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.16-1.68 (m, 14H), 1.53 (s, 9H), 0.91-0.83 (m, 18H), 0.58-0.49 (m, 3H); LCMS [ESI, $M+1$]: 805.8。

【0981】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50.0 mg, 59.0 μ mol, 1.00當量) 於EtOAc (0.2 mL) 中之溶液中添加 $HCl \cdot EtOAc$ (1 mL), 在20°C下攪拌混合物1小時。混合物用飽和 $NaHCO_3$ (20 mL) 淬滅, 接著用EA (60 mL) 萃取, 有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到標題化合物 (40.0 mg, 56.2 μ mol, 95%產率)。淺黃色固體; LCMS [ESI, $M+1$]: 705.6。

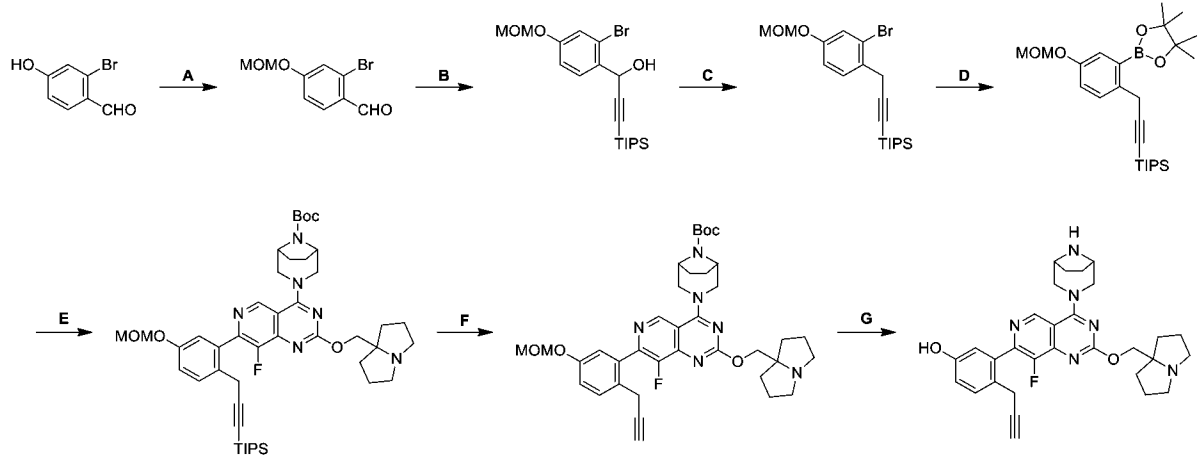
【0982】 步驟E. 74-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-(乙炔基-d)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (40.0 mg, 56.2 μ mol, 1.00當量) 於DMAc (1 mL) 中之溶液中添加 CH_3OD (1 mL) 及CsF (76.8 mg,

505 μmol ，18.6 μL ，9當量）且在40℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，在減壓下濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ；移動相：[水（10 mM NH_4HCO_3 ）-ACN]；B%：25%-70%，10 min）純化，得到標題化合物（5.14 mg，8.90 μmol ，16%產率，95.2%純度）。淺黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.02 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.66 (t, J =8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J =0.8, 6.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J =8.0 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.72 (br dd, J =4.4, 12.4 Hz, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.99-1.75 (m, 10H); LCMS [ESI, $M+1$]: 550.3。

實施例279



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(丙-2-炔-1-基)酚



【0983】 步驟A. 2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛。將2-溴-4-羥基苯甲醛（5

g, 24.9 mmol, 1當量) 於THF (60 mL) 中之溶液冷卻至0°C 且添加NaH (2.49 g, 62.2 mmol, 60%純度, 2.5當量)。在0°C 下攪拌混合物0.5小時, 且接著在0°C 添加下氯(甲氧基)甲烷 (5.01 g, 62.2 mmol, 4.72 ml, 2.5當量)。在20°C 下攪拌混合物1.5小時。在完成之後, 反應混合物在0°C 下用飽和NH₄Cl水溶液 (100 mL) 淬滅。混合物用EA (3×50 mL) 萃取。有機層用鹽水洗滌 (60 mL), 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=1/0至100/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (3.80 g, 62%產率)。黃色油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)。

【0984】 步驟B. 1-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-3-(三異丙基矽基)丙-2-炔-1-醇。將乙炔基(三異丙基)矽烷 (2.95 g, 16.2 mmol, 3.63 ml, 1.1當量) 於THF (35 mL) 中之溶液冷卻至0°C 且在N₂下逐滴添加n-Buli (2.5 M, 6.46 ml, 1.1當量)。在0°C 下攪拌混合物1小時且接著在0°C 下逐滴添加2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛 (3.60 g, 14.7 mmol, 1當量)。在N₂下, 在20°C 下攪拌混合物4小時。在完成之後, 反應混合物在0°C 下用NH₄Cl水溶液 (100 mL) 淬滅。混合物用EtOAc (3×50 mL) 萃取。有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, PE/EA=1/0至5/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (4.50 g, 72%產率)。黃色油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.12 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.49 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.00-1.02 (m, 21H)。

【0985】 步驟C. (3-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙-1-炔-1-基)三異丙基矽烷。向1-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)-3-(三異丙基矽基)丙-2-炔-1-醇於DCM (50 mL) 中之溶液中添加三乙基矽烷 (2.47 g, 21.3 mmol, 3.39 ml, 2.02當量) 且接著逐滴添加TFA (4.82 g, 42.3 mmol, 3.13 ml, 4.02當量)。在20°C 下攪拌混合物

20分鐘。在完成之後，反應混合物在0℃下用NH₄Cl水溶液（120 mL）淬滅。混合物用DCM（3×60 mL）萃取。有機層用鹽水（70 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，PE/EA=1/0至0/1）純化殘餘物，得到標題化合物（3.50 g，81%產率）。黃色油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.01-1.07 (m, 21H)。

【0986】 步驟D. 三異丙基(3-(4-(甲氧基甲氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙-1-炔-1-基)矽烷。將(3-(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)丙-1-炔-1-基)三異丙基矽烷（1.5 g，3.65 mmol，1當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.85 g，7.29 mmol，2當量）於DMF（15 mL）、KOAc（1.79 g，18.2 mmol，5當量）及Pd(dppf)Cl₂（267 mg，365 μmol，0.1當量）中之溶液脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂下，在80℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用H₂O（100 mL）稀釋。混合物用EA（4×50 mL）萃取。合併之有機層用飽和鹽水（50 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，PE/EA=1/0至5/1）純化殘餘物，得到標題化合物（1.32 g，79%產率）。黃色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 1.07-1.12 (m, 21H)。

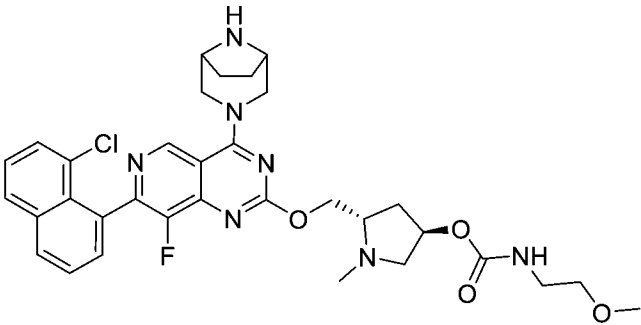
【0987】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-(3-(三異丙基矽基)丙-2-炔-1-基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（80 mg，150 μmol，1當量）及三異丙基(3-(4-(甲氧基甲氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)丙-1-炔-1-基)矽烷（138 mg，300 μmol，2當

量)於THF (2 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (21.8 mg, 30.0 μ mol, 0.2當量)及K₃PO₄ (1.5 M, 400 μ L, 4當量)。將混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂下,在60°C下攪拌混合物12小時。在完成之後,反應混合物用H₂O (30 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)萃取。有機層用鹽水 (30 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由製備型TLC (EA:NH₄OH=10:1)純化殘餘物,得到標題化合物 (55.0 mg, 44%產率)。黃色油; LCMS [ESI, M+1]: 829.5。

【0988】 步驟F. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-(丙-2-炔-1-基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-(3-(三異丙基矽基)丙-2-炔-1-基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 60.3 μ mol, 1當量)於DMF (1 mL)中之溶液中添加CsF (82.4 mg, 543 μ mol, 20.0 μ L, 9當量)。在30°C下攪拌混合物5小時。在完成之後,反應混合物用H₂O (20 mL)稀釋。混合物用EtOAc (3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由製備型TLC (EA:NH₄OH=20:1)純化殘餘物,得到標題化合物 (20.0 mg, 49%產率)。黃色油; LCMS [ESI, M+1]: 673.3。

【0989】 步驟G. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(丙-2-炔-1-基)酚。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-(丙-2-炔-1-基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20 mg, 29.7 μ mol, 1當量)於EtOAc (1 mL)中之溶液中逐滴添加HCl•EtOAc (4 M, 1 ml, 134當量)。在25°C下攪拌混合物10分鐘。在完成之後,在減壓下濃縮反應混合物,得到殘餘物。接著,將殘餘物溶解於MeCN (1 mL)中且逐滴

實施例280



FCP-063857

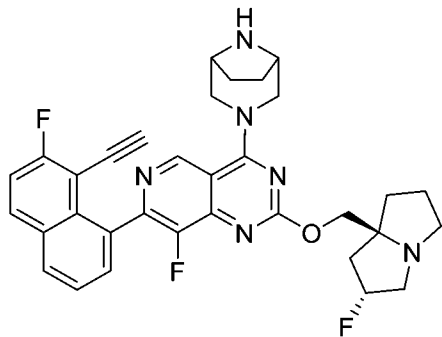
(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在20℃下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-羥基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（根據實施例260步驟H-K合成，100 mg，154 μmol，1.0當量）及(4-硝基苯基)氯甲酸酯（93.1 mg，462 μmol，3.0當量）於THF（2.0 mL）中之混合物中一次性添加t-BuOK（1 M，308 μL，2.0當量）。在20℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物在20℃下用水（10 mL）淬滅，接著用水（10 mL）稀釋且用EtOA（20 mL×2）萃取。合併之有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析（C18，含0.1% FA之水，0-100% MeCN）純化殘餘物，得到標題化合物（70.0 mg，54%產率）。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 814.2。

【0991】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(((2-甲氧基乙基)胺甲醯基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-1-甲基-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（70.0 mg，86.0 μmol，1.0當量）及2-甲氧基乙胺（16.1 mg，215 μmol，18.7 μL，2.5當量）於DMF（1.0 mL）中之混合物中一次性添加DIEA（55.5 mg，430 μmol，74.9 μL，5.0當量）。在20℃下攪拌混合物8小時。在完成之後，在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物且藉由逆相急驟層析（C18，含0.1% FA之水，0-100% MeCN）純化殘餘物，得到標題化合物（45.0 mg，57%產率）。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 750.2。

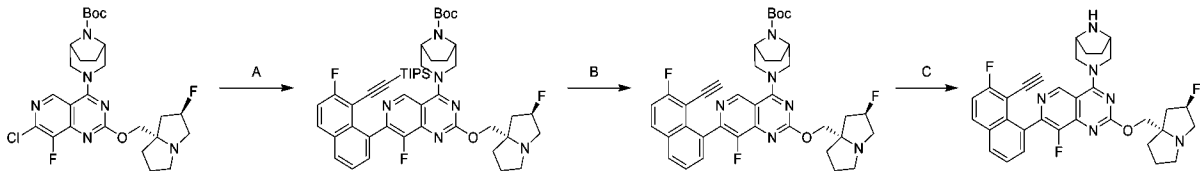
【0992】 步驟C. (2-甲氧基乙基)胺基甲酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(((2-

甲氧基乙基)胺甲醯基)氧基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40.0 mg, 53.3 μmol , 1.0當量) 於MeCN (1.0 mL) 中之混合物中一次性添加HCl•二噁烷 (4.0 M, 0.2 ml, 15.0當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在減壓下濃縮混合物，得到殘餘物且殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 min) 純化，得到標題化合物 (2.21 mg, 6.2%產率)。白色固體; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.06 (s, 1H), 8.15 (dd, J =1.2, 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J =1.0, 8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.65- 7.60 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.66 -4.57 (m, 2H), 4.53 -4.47 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (dd, J =4.8, 10.8 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.93 -1.77 (m, 4H); LCMS [ESI, $M+1$]: 650.4。

實施例281



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【0993】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-

第531頁，共 864 頁(發明說明書)

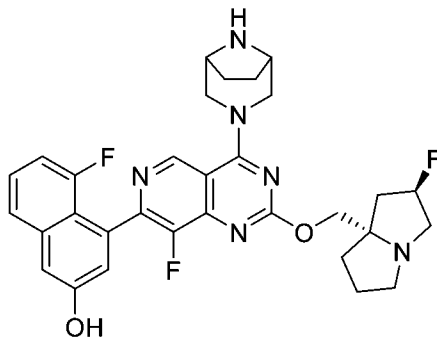
(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1 g, 1.81 mmol, 1當量) 及K₃PO₄ (1.5 M, 4.00 ml, 3.31當量, 於H₂O中) 於THF (20 mL) 中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。接著, 添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+); 雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷; 甲烷磺酸鹽 (140 mg, 192 μmol, 1.06 e-1當量), 接著添加((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷 (1.00 g, 2.21 mmol, 1.22當量)。在N₂氛圍下, 在60°C下攪拌混合物2.5小時。反應混合物用H₂O (15 mL) 稀釋且用EtOAc (30 mL×3) 萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈=11/9]純化殘餘物, 得到標題化合物 (1.45 g, 93%產率)。淺紅色發泡體; LCMS [ESI, M+1]: 841.4。

【0994】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.60 g, 1.86 mmol, 1.0當量, 98%純度) 於DMF (10 mL) 中之溶液中添加CsF (2.90 g, 19.1 mmol, 704 μL, 10.2當量)。在25°C下攪拌混合物1.25小時。反應混合物用乙腈 (2 mL) 稀釋且藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈=2/3]純化, 得到標題化合物 (1.20 g, 93%產率)。淺黃色發泡體; LCMS [ESI, M+1]: 685.3。

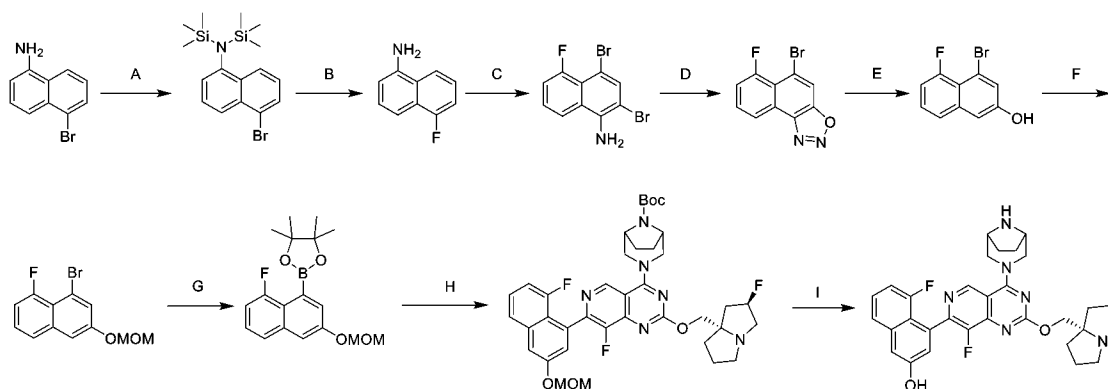
【0995】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在低於5°C下向(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.20 g, 1.73 mmol, 1.0當量) 於MeCN (15 mL) 中之溶液

中逐滴添加HCl•二噁烷（4.0 M，15 ml，34.6當量）。在15°C下攪拌混合物0.5小時。在減壓下，在室溫下（不加熱）濃縮反應混合物，得到殘餘物。將殘餘物溶解於DCM（30 mL）及H₂O（10 mL）中。在低於5°C下，用NaHCO₃固體逐份將混合物之pH值調節至8-9。混合物用DCM（20 mL×4）萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC（Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：3%-33%，10 min）純化。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物（986 mg，68%產率，2FA）。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.10 (s, 1H), 8.15-8.11 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 5.57-5.43 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.84-3.61 (m, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.65-2.00 (m, 10H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-d₄) δ=-106.77, -139.32, -173.93; LCMS [ESI, M+1]: 585.3。

實施例282



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟吡啶-2-醇



【0996】 步驟A. N-(5-溴萘-1-基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基矽基)矽烷胺。在 N_2 下在 -78°C 下向5-溴萘-1-胺（10.0 g，45.0 mmol，1.0當量）於THF（150 mL）中之溶液中添加LiHMDS（1 M於THF中，99.1 ml，2.2當量）。混合物立即變成深紅色溶液。在添加之後，將混合物升溫至 20°C 。混合物最初變成棕色混濁且接著在其升溫至 20°C 時變成深紅色溶液。在 20°C 下繼續攪拌5分鐘。接著，將溶液再冷卻至 -78°C 且逐滴添加TMSCl（10.3 g，94.6 mmol，12.0 ml，2.1當量）。在添加之後，將所得混合物緩慢升溫至 20°C 且在 20°C 下攪拌1小時。濃縮混合物至乾燥且殘餘物用己烷萃取。過濾固體再用己烷萃取。濃縮合併之萃取物，得到呈紅色油狀之標題化合物（16.5 g，粗物質）。

【0997】 步驟B. 5-氟萘-1-胺。在 N_2 下將N-(5-溴萘-1-基)-1,1,1-三甲基-N-(三甲基矽基)矽烷胺（57.8 g，157 mmol，1.0當量）溶解於THF（700 mL）中且冷卻至 -78°C ，接著逐滴添加n-Buli（2.5 M，94.7 ml，1.5當量）。在添加之後，攪拌混合物15分鐘且添加N-氟-N-(苯基磺醯基)苯磺醯胺（79.5 g，252 mmol，1.6當量）。將所得混合物緩慢升溫至 20°C 保持1小時。反應混合物用水（200 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×300 mL）萃取。萃取物用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。接著，藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油純化萃取物）。合併所有含有所需產物之溶離份且在真空中濃縮。萃取物用MeOH（200 mL）及HCl（30 ml，1.0 M）處理3分鐘。接著，濃縮混合物且用 NaHCO_3 鹼化。混合物用乙酸乙酯萃取且在減壓下濃縮，得到殘餘物。萃取物經歷使用含MeCN之水（0-95%（具有0.1 TFA））進行之

逆相純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(10 g, 39%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.59 (t, J =8.4 Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.21-7.08 (m, 1H), 6.84 (dd, J =0.8, 7.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H)。

【0998】 步驟C. 2,4-二溴-5-氟萘-1-胺。在0°C下向5-氟萘-1-胺(8.55 g, 53.0 mmol, 1.0當量)於AcOH (80 mL)中之溶液中添加Br₂ (18.5 g, 115 mmol, 5.96 ml, 2.18當量)於AcOH (80 mL)中之溶液。在70°C下攪拌混合物1小時。過濾反應混合物且用AcOH (200 mL)洗滌濾餅。接著，將殘餘物添加至15% NaOH水溶液 (100 mL)中。攪拌混合物20分鐘且過濾。固體用水 (200 mL)洗滌且在真空中脫水，得到呈黑色固體狀之標題化合物 (15.5 g, 81%產率)，其未經純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.84 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.49-4.41 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.66 (br s, 2H)。

【0999】 步驟D. 5-溴-6-氟萘并[1,2-d][1,2,3]呋二唑。將2,4-二溴-5-氟萘-1-胺 (15.5 g, 48.6 mmol, 1.0當量)溶解於AcOH (325 g, 5.42 mol, 310 ml, 111當量)及丙酸 (38.5 g, 519 mmol, 38.7 ml, 10.7當量)中且冷卻至0°C。接著，添加NaNO₂ (5.03 g, 72.9 mmol, 1.5當量)。在0°C下攪拌混合物30分鐘且升溫至20°C保持1小時。過濾反應混合物且用水 (200 mL)洗滌濾餅。獲得呈黃色固體狀之標題化合物 (9 g, 69%產率)且未經純化即用於下一步驟中。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.53 (td, J =4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J =0.8, 8.0, 12.4 Hz, 1H)。

【1000】 步驟E. 4-溴-5-氟萘-2-醇。在0°C下向5-溴-6-氟萘并[1,2-d][1,2,3]呋二唑 (9.0 g, 33.70 mmol, 1.0當量)於EtOH (120 mL)及THF (60 mL)中之懸浮液中添加NaBH₄ (2.6 g, 68.7 mmol, 2.0當量)。立即起泡。在0°C下攪拌混合物0.5小時。用NaHSO₄ (10%, 100 ml)淬滅混合物且在真空中濃縮以移除EtOH。接著，混合物用乙酸乙酯 (3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL)洗

滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=20/1至3/1）純化殘餘物，得到呈黑色固體狀之標題化合物（5.2 g，52%產率）。LCMS [ESI, M-1]: 238.9。

【1001】 步驟F. 溴-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘。向4-溴-5-氟萘-2-醇（5.2 g，21.6 mmol，1.0當量）於DCM（100 mL）中之溶液中添加DIEA（6.97 g，53.9 mmol，9.39 ml，2.5當量）及MOMCl（3.1 g，38.5 mmol，2.92 ml，1.78當量）。在 0°C 下攪拌混合物0.5小時。反應混合物用水（100 mL）稀釋且用DCM（ $3\times 100\text{ mL}$ ）萃取。合併之有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物（4.2 g，65%產率）。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) $\delta=7.58$ (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.09 (ddd, $J=1.2, 7.6, 13.2\text{ Hz}$, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

【1002】 步驟G. 2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將溴-8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘（1.0 g，3.51 mmol，1.0當量）、 Pin_2B_2 （2.23 g，8.77 mmol，2.5當量）、KOAc（1.03 g，10.5 mmol，3當量）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （256 mg，350 μmol ，0.1當量）於二噁烷（20 mL）中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。接著，在 N_2 氛圍下，在 110°C 下攪拌混合物1小時。反應混合物用水（50 mL）稀釋且用乙酸乙酯（ $3\times 50\text{ mL}$ ）萃取。合併之有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1）純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物（1.4 g，103%產率）。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) $\delta=7.51$ (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.02 (ddd, $J=1.2, 7.6, 11.6\text{ Hz}$, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.45 (s, 12H)。

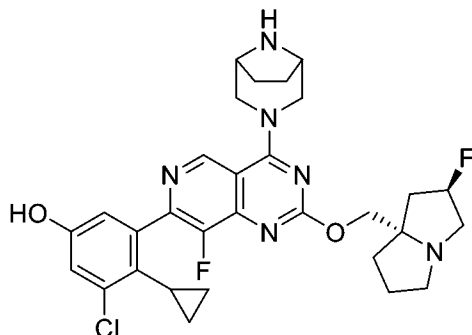
【1003】 步驟H. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-

(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(500 mg, 907 μ mol, 1.0當量)、2-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(421 mg, 1.27 mmol, 1.4當量)、 K_3PO_4 (1.5 M, 1.81 ml, 3.0當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(66.1 mg, 90.7 μ mol, 0.1當量)於THF(10 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。在 N_2 氛圍下,在60°C下攪拌混合物2小時。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌,經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物,得到呈黃色固體狀之標題化合物(650 mg, 98%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 721.3。

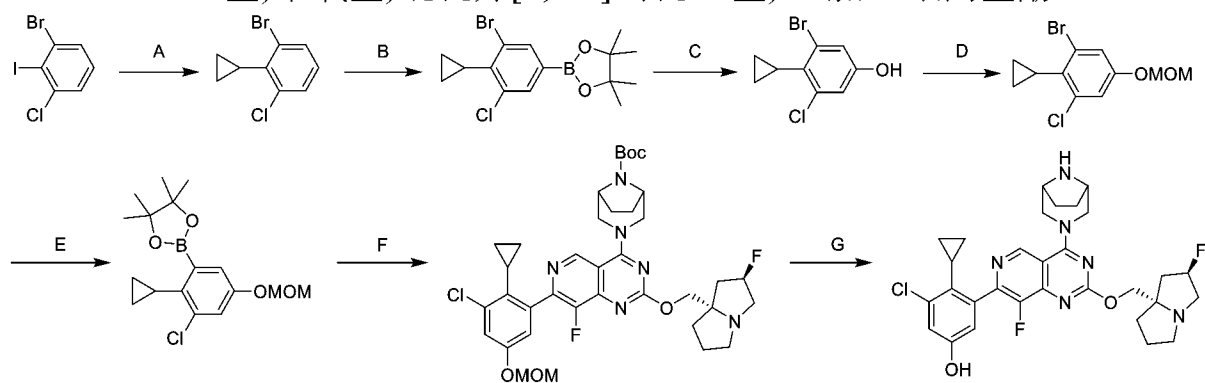
【1004】 步驟I. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(630 mg, 874 μ mol, 1.0當量)於ACN(7 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷(4 M, 7 mL)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μ m;移動相:[水(0.225% FA)-ACN];B%:1%-30%, 11 min)純化。收集所需溶離份且凍乾,得到呈灰白色固體狀之標題化合物(400.1 mg, 68%產率, 1.7FA)。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ =9.11 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.60 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.40 (td, J =5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J =2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.92 (dd, J =7.6, 13.2 Hz, 1H), 5.53 (dt, J =3.2, 52.4 Hz, 1H), 4.84 -4.76 (m, 2H), 4.67 -4.52 (m, 2H), 4.13

(br s, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.64 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.71 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.19 (m, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 5H)。LCMS [ESI, M+1]: 577.3。

實施例283



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-環丙基酚



【1005】 步驟A. 1-溴-3-氯-2-環丙基苯。向1-溴-3-氯-2-碘基苯（5.0 g，15.8 mmol，1.0當量）及 K_3PO_4 （12.0 g，56.7 mmol，3.60當量）於二噁烷（9 mL）及 H_2O （3 mL）中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2$ （576 mg，788 μ mol，0.05當量）。接著，將環丙基硼酸（1.76 g，20.5 mmol，1.30當量）添加至混合物中。在100℃下攪拌混合物18小時。在完成之後，反應混合物用水（5 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×5 mL）萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯=100:1 - 20:1）純化殘餘物，得到標題化合物（3.30 g，72%產率）。白色固體； 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7.47 (dd, J =1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J =1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (td, J =0.8, 8.0 Hz, 1H), 1.83-1.73 (m,

1H), 1.24-1.16 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H)。

【1006】 步驟B. 2-(3-溴-5-氯-4-環丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將1-溴-3-氯-2-環丙基苯 (2.30 g, 9.93 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (3.81 g, 29.8 mmol, 4.32 ml, 3.0當量)、(Ir(OMe)(cod))₂ (329 mg, 497 μmol, 0.05當量)及4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶 (160 mg, 596 μmol, 0.06當量)於己烷 (40 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在60℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，濃縮反應混合物，得到標題化合物 (4.0 g, 粗物質)。棕色油。

【1007】 步驟C. 3-溴-5-氯-4-環丙基酚。向2-(3-溴-5-氯-4-環丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (3.6 g, 10.1 mmol, 1.0當量)於THF (30 mL)及H₂O (15 mL)中之溶液中添加AcOH (38.8 g, 647 mmol, 37.0 ml, 64.2當量)及H₂O₂ (21.8 g, 192 mmol, 18.5 ml, 19.1當量)。在0℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用H₂O (5 mL)稀釋且用乙酸乙酯 (3×5 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析 (C18, 0.1% 甲酸條件)純化殘餘物，得到標題化合物 (1.7 g, 兩個步驟, 68%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H)。

【1008】 步驟D. 1-溴-3-氯-2-環丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯。在0℃下，向3-溴-5-氯-4-環丙基酚 (1.70 g, 6.87 mmol, 1.0當量)及DIEA (2.66 g, 20.6 mmol, 3.59 ml, 3.0當量)於二氯甲烷 (20 mL)中之溶液中添加氯(甲氧基)甲烷 (1.11 g, 13.7 mmol, 1.04 ml, 2.0當量)。在20℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=100:1 - 30:1)純化殘餘物，得到標題化合物 (1.3 g, 65%產率)。無色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.47 (s, 3H),

1.76-1.65 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H)。

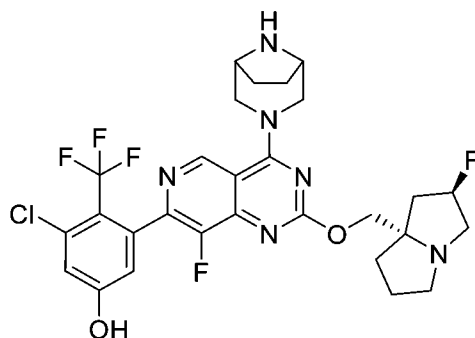
【1009】 步驟E. 2-(3-氯-2-環丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向1-溴-3-氯-2-環丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯(200 mg, 686 μ mol, 1.0當量)、KOAc (202 mg, 2.06 mmol, 3.0當量)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(348 mg, 1.37 mmol, 2.0當量)於二噁烷(3 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(50.2 mg, 68.6 μ mol, 0.1當量)。在100°C下攪拌混合物4小時。在完成之後,向反應混合物中添加水(5 mL)且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=100:1 - 50:1)純化殘餘物,得到標題化合物(160 mg, 69%產率);無色油;¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.09 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.38 (s, 12H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.56-0.50 (m, 2H)。

【1010】 步驟F. (1R,5S)-第三丁基-3-(7-(3-氯-2-環丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 181 μ mol, 1.0當量)、2-(3-氯-2-環丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(120 mg, 354 μ mol, 1.95當量)及K₃PO₄(1.5 M, 363 μ L, 3.0當量)於THF(2 mL)中之混合物中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(13.2 mg, 18.2 μ mol, 0.10當量)。在60°C下攪拌混合物2小時。在完成之後,向反應混合物中添加水(5 mL)且用乙酸乙酯(3×5 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮。藉由逆相急驟層析(C18, 0.1%甲酸條件)純化殘餘物,得到標題化合物(60 mg, 45%產率);黃色固體。

【1011】 步驟G. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-

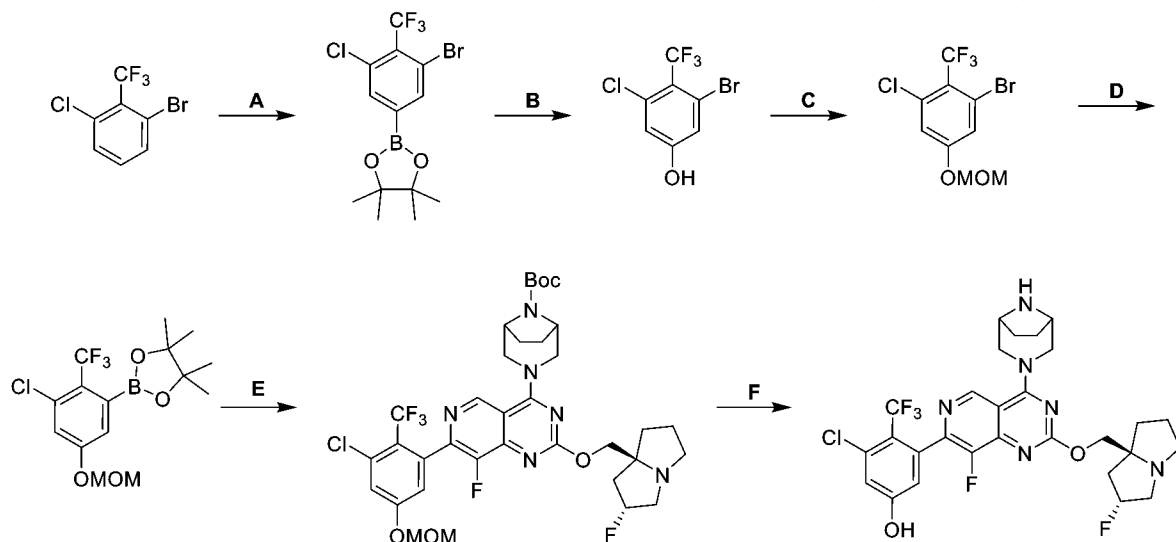
(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-環丙基酚。向(1R,5S)-第三丁基-3-(7-(3-氯-2-環丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (55 mg, 75.6 μ mol, 1.0當量) 於MeCN (1 mL) 中之溶液中添加HCl·二噁烷 (4 M, 2 ml, 106當量)。在20°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Shim-pack C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 12%-32%, 9 min) 純化，得到標題化合物 (9.71 mg, 22%產率, 1.7 HCOOH)。黃色固體; SFC分析: 管柱: Chiralpak IC-3 50 $\times$ 4.6 mm I.D., 3 μ m, 移動相: 用於CO₂之相A, 及用於MeOH+CAN (0.05% DEA) 之相B; 梯度溶離: 含50% MeOH + CAN (0.05% DEA) 之CO₂; 流動速率: 3 mL/min; 偵測器: PDA管柱溫度: 35°C; 背壓: 100巴; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.12 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.62-5.40 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.63-4.52 (m, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.89 (br dd, *J*=5.2, 13.6 Hz, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.68-2.42 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.16-1.96 (m, 5H), 1.89-1.79 (m, 1H), 0.62 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.07 (br d, *J*=3.6 Hz, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 583.3。

實施例284



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶

-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-(三氟甲基)酚



【1012】 步驟A. 2-(3-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下，向1-溴-3-氯-2-(三氟甲基)苯（5.00 g，19.3 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（4.93 g，38.5 mmol，2.0當量）於THF（60 mL）中之溶液中添加dtbbpy（621 mg，2.31 mmol，0.12當量）及Ir(OMe)(cod))₂（1.28 g，1.93 mmol，0.1當量）。在60℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，濃縮混合物，得到標題化合物（12.0 g，粗物質），其未經進一步純化即用於下一步驟中。黑色油。

【1013】 步驟B. 3-溴-5-氯-4-(三氟甲基)酚。在10℃下向2-(3-溴-5-氯-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（12.0 g，31.1 mmol，1.0當量）於THF（100 mL）及H₂O（50 mL）中之溶液中添加AcOH（74.8 g，1.25 mol，40.0當量）及H₂O₂（70.6 g，623 mmol，30%純度，20.0當量）。在10℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，向混合物中添加水（200 mL）及EtOAc（200 mL）。分離有機相且相繼用飽和Na₂SO₃（200 mL×2）及鹽水（100 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水（FA 0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（5.20 g，兩個步驟，83%產率）。黑色油。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=2.0 Hz, 1H)。

【1014】 步驟C. 1-溴-3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯。在0℃下向3-溴-5-氯-4-(三氟甲基)酚 (5.20 g, 18.9 mmol, 1.0當量)、DIEA (7.33 g, 56.7 mmol, 3.0當量)於DCM (70 mL)中之混合物中添加MOMCl (3.05 g, 37.9 mmol, 2.0當量)且在20℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物用水 (50 mL) 淬滅且用DCM (50 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (4.05 g, 84%產率)。白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

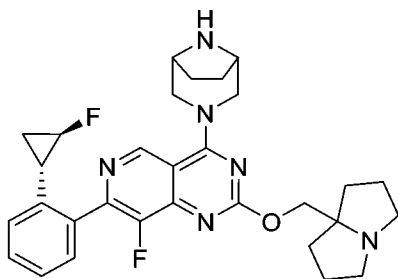
【1015】 步驟D. 2-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下向1-溴-3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯 (1.00 g, 3.13 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.59 g, 6.26 mmol, 2.0當量)、AcOK (923 mg, 9.40 mmol, 3.0當量)於二噁烷 (10 mL) 中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (233 mg, 318 μmol, 0.1當量)，在100℃下攪拌混合物2小時。混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋且用飽和鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) /乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (600 mg, 52%產率)。黑色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.19 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【1016】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (25.0 mg, 45.4 μmol, 1.0當量)、2-(3-氯-5-(甲

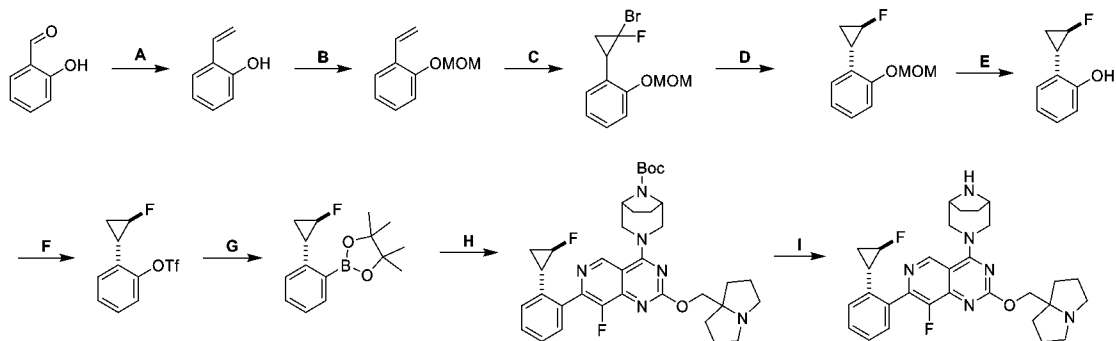
氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (20.0 mg, 54.6 μmol , 1.2當量) 及 K_3PO_4 (1.5 M, 90.8 μL , 3.0當量) 於甲苯 (2 mL) 中之混合物中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (3.31 mg, 4.55 μmol , 0.1當量) 且接著在60°C下攪拌混合物2小時。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋, 接著用乙酸乙酯 (2×15 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) / 乙腈] 純化殘餘物, 得到標題化合物 (14.0 mg, 37%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 755.2。

【1017】 步驟F. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-(三氟甲基)酚。在0°C下向(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40.0 mg, 53.0 μmol , 1.0當量) 於ACN (0.8 mL) 中之溶液中添加 HCl ·二噁烷 (4 M, 1.6 mL, 121當量), 在0°C下攪拌混合物0.5小時。在20°C下濃縮混合物, 得到殘餘物且接著添加飽和 NaHCO_3 以調節至pH 8。混合物用MeOH (2 mL) 稀釋, 過濾且濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min) 純化, 得到標題化合物 (9.72 mg, 29%產率)。白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.01 (s, 1H), 7.09 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J =2.4 Hz, 1H), 5.43-5.18 (m, 1H), 4.67-4.51 (m, 2H), 4.37-4.14 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.30-3.16 (m, 3H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.93-1.73 (m, 5H)。LCMS [ESI, M+1]: 611.1。

實施例285



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-(反-2-氟環丙基)苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1018】 步驟A. 2-乙基基酚。向溴化甲基三苯基磷（121 g，338 mmol，1.38當量）於THF（300 mL）中之溶液中逐份添加t-BuOK（38.0 g，339 mmol，1.38當量）。在20℃下攪拌混合物1小時。將混合物冷卻至-70℃且將2-羥基苯甲醛（30 g，246 mmol，26.1 ml，1.0當量）逐份添加至混合物中。在20℃下攪拌混合物12小時。在完成之後，反應混合物用水（300 mL）淬滅且用二氯甲烷（3×300 mL）萃取。有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=300:1 - 50:1）純化殘餘物，得到標題化合物（71 g，粗物質）。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.41 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.13-6.99 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.82 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J*=1.6, 18.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J*=1.6, 11.2 Hz, 1H)。

【1019】 步驟B. 1-(甲氧基甲氧基)-2-乙基基苯。在0℃下，向2-乙基基酚（60 g，499 mmol，1.0當量）及DIEA（193 g，1.50 mol，261 ml，3.0當量）於二氯甲烷（500 mL）中之溶液中添加MOMCl（40.2 g，499 mmol，37.9 ml，1.0當量）。在0-20℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用水（400 mL）

淬滅且分離。水層用乙酸乙酯 (3×400 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=100:1 - 20:1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (15 g, 18%產率)。無色油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.52 (dd, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1H), 5.76 (dd, *J*=1.6, 18.0Hz, 1H), 5.30 (dd, *J*=1.2, 11.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

【1020】 步驟C. 1-(2-溴-2-氟環丙基)-2-(甲氧基甲氧基)苯。在0℃下，向1-(甲氧基甲氧基)-2-乙基苯 (14.0 g, 85.3 mmol, 1.0當量)、二溴(氟)甲烷 (40.9 g, 213 mmol, 2.50當量) 及TEBAC (971 mg, 4.26 mmol, 0.05當量) 於二氯甲烷 (140 mL) 中之溶液中逐份添加NaOH (20.5 g, 512 mmol, 6.0當量) 於H₂O (10.5 mL) 中之溶液。在20℃下攪拌混合物72小時。在完成之後，添加水 (200 mL) 且分離有機相。水層用乙酸乙酯 (3×150 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex luna c18 250mm×100 mm×10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 55ACN%-85ACN%, 16 min) 純化，得到標題化合物 (13 g, 55%產率)。棕色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.30-7.22 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 5.33-5.23 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 3H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.07-1.62 (m, 2H); LCMS [ESI, M-31]: 243.1。

【1021】 步驟D. 1-(反-2-氟環丙基)-2-(甲氧基甲氧基)苯。在0℃下，向1-(2-溴-2-氟環丙基)-2-(甲氧基甲氧基)苯 (13 g, 47.3 mmol, 1.0當量) 於THF (130 mL) 中之溶液中添加LiAlH₄ (5.38 g, 142 mmol, 3.0當量)。在0-20℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應混合物用飽和Na₂SO₄水溶液 (16.2 mL) 淬滅且過濾。用THF (3×30 mL) 洗滌濾餅。合併濾液且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50mm×10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 38%-66%, 20 min) 純化，得到順式異構體 (4 g, 41%產率)。

無色油； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.25-7.18 (m, 2H), 7.12 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.97-4.73 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.36-1.12 (m, 2H); LCMS [ESI, M-31]: 165.2。及標題化合物2 (2.6 g, 27%產率)。
無色油； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.22-7.14 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.93 (td, J =1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J =1.6, 7.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.77-4.51 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.73-2.58 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 1H); LCMS [ESI, M-31]: 165.2。

【1022】 步驟E. 2-(反-2-氟環丙基)酚。向1-(反-2-氟環丙基)-2-(甲氧基甲氧基)苯 (500 mg, 2.55 mmol, 1.0當量) 於MeCN (2.5 mL) 中之溶液中添加HCl·二噁烷 (4 M, 5 ml, 7.85當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，濃縮反應混合物。用飽和 NaHCO_3 水溶液將萃取物之pH值調節至約7。混合物用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到標題化合物 (360 mg, 粗物質)。黃色固體。

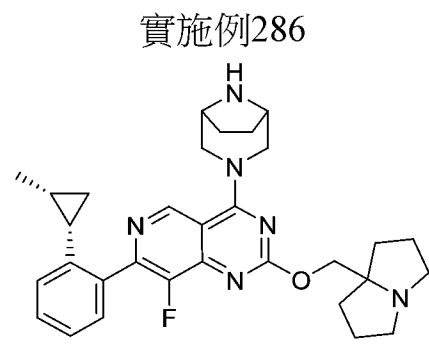
【1023】 步驟F. 三氟甲烷磺酸2-(反-2-氟環丙基)苯酯。在-40°C下向2-(反-2-氟環丙基)酚 (350.00 mg, 2.30 mmol, 1.0當量)、4 Å分子篩 (100 mg) 及DIEA (1.19 g, 9.20 mmol, 1.60 ml, 4.0當量) 於二氯甲烷 (4 mL) 中之溶液中添加 $\text{ Tf}_2\text{O}$ (1.30 g, 4.60 mmol, 759 μL , 2.0當量)。在-40°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，向反應混合物中添加水 (5 mL) 且分離。水層用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯=20:1 - 3:1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (450 mg, 68%產率)。黃色油； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.34-7.27 (m, 3H), 7.01-6.93 (m, 1H), 4.81-4.52 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 1H)。

【1024】 步驟G. 2-(2-(反-2-氟環丙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向三氟甲烷磺酸2-(反-2-氟環丙基)苯酯 (200 mg, 704 μmol , 1.0當量)、4,4,5,5-

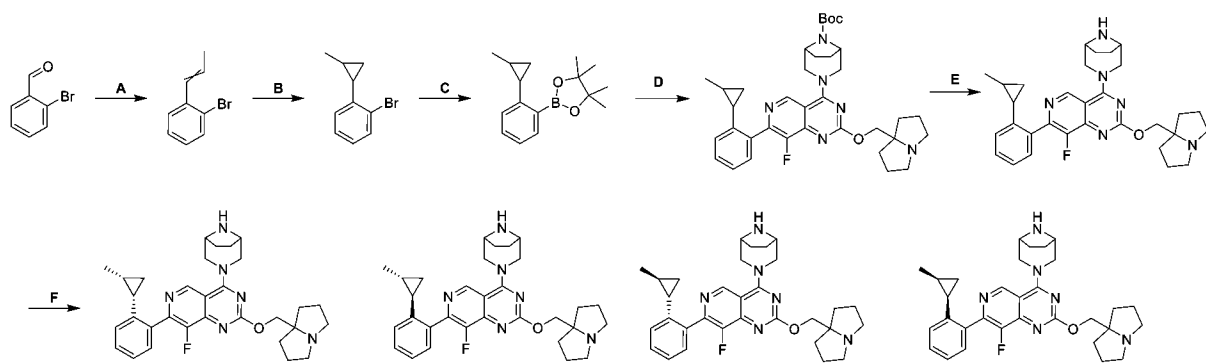
四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (357 mg, 1.41 mmol, 2.0當量) 及KOAc (276 mg, 2.81 mmol, 4.0當量) 於二噁烷 (3 mL) 中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (51.5 mg, 70.4 μmol, 0.1當量)。在110°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，向反應混合物中添加水 (5 mL) 且用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由逆相急驟層析 (C18, 0.1 %甲酸條件) 純化殘餘物，得到標題化合物 (160 mg, 87%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.78 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J*=1.2, 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.73-4.44 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.13-1.02 (m, 1H)。

【1025】 步驟H. 3-(8-氟-7-(2-(反-2-氟環丙基)苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (220 mg, 413 μmol, 1.0當量) 及K₃PO₄ (1.5 M, 825 μL, 3.0當量) 於甲苯 (3 mL) 中之溶液中添加Ad2nBuP-Pd-G3 (cataCXium® APd G3) (60.1 mg, 82.6 μmol, 0.2當量) 及2-(2-((1S,2R)-2-氟環丙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (200 mg, 763 μmol, 1.85當量)。在90°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用水 (8 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×8 mL) 萃取。合併有機層，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由逆相急驟層析 (C18, 0.1 %甲酸條件) 純化殘餘物，得到標題化合物 (160 mg, 60%產率)。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=9.03 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.02 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.65-4.26 (m, 5H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.80-3.55 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 1H); LCMS [ESI, M+1]: 633.5。

【1026】 步驟I. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-(反-2-氟環丙基)苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向3-(8-氟-7-(2-(反-2-氟環丙基)苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（150 mg，237 μmol，1.0當量）於MeCN（1 mL）中之溶液中添加HCl•二噁烷（4 M，3 ml，50.6當量）。在10°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，濃縮反應混合物。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Unisil 3-100 C18 ultra 150×50mm×3 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：1%-30%，10 min）純化，得到標題化合物（5.44 mg，4.2%產率）。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.18 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.66-4.45 (m, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 3H), 2.28-2.16 (m, 4H), 2.15-2.03 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 1H); LCMS [ESI, M+1]: 533.3。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-((1S,2R)-2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1027】 步驟A. 1-溴-2-(丙-1-烯-1-基)苯。向溴化乙基三苯基磷（55.4 g，149 mmol，1.38當量）於THF（200 mL）中之溶液中添加t-BuOK（16.7 g，149 mmol，1.38當量）。在25℃下攪拌反應混合物30分鐘。接著，將2-溴苯甲醛（20 g，108 mmol，12.5 ml，1當量）添加至反應混合物中。在25℃下攪拌溶液3小時。在減壓下濃縮反應物以移除THF。藉由矽膠層析（管柱高度：250 mm，直徑：100 mm，200-300篩目矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1/0）純化殘餘物，得到標題化合物（12 g，粗物質）。白色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.62-7.52 (m, 1H), 7.52-7.25 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.78-6.47 (m, 1H), 6.25-5.86 (m, 1H), 1.94 (dd, J=1.6, 6.8 Hz, 1H), 1.80 (dd, J=1.6, 7.2 Hz, 2H)。

【1028】 步驟B. 1-溴-2-(2-甲基環丙基)苯。在N₂下，向新鮮蒸餾之DCM（100 mL）中添加ZnEt₂（1 M，96.4 ml，2當量）且將溶液冷卻至0℃。接著，經由注射器將TFA（11.0 g，96.4 mmol，7.14 ml，2當量）極緩慢地添加至反應物中。在攪拌混合物20分鐘之後，添加CH₂I₂（25.8 g，96.4 mmol，7.78 ml，2當量）。再攪拌20分鐘之後，添加1-溴-2-(丙-1-烯-1-基)苯（9.50 g，48.2 mmol，1當量）且在25℃下攪拌16小時。將混合物倒入水（20 mL）中且攪拌10分鐘。用乙酸乙酯（3×20 mL）萃取水相。合併之有機相用鹽水（3×20 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析（管柱高度：250 mm，直徑：100 mm，200-300篩目矽膠，石油醚/乙酸乙酯=1/0）純化殘餘物，得到殘餘物。接著，殘餘物藉由製備型HPLC（TFA條件）純化，得到標題化合物（1 g，4.60 mmol，10%產率）。黃色固體。

【1029】 步驟C. 4,4,5,5-四甲基-2-(2-(2-甲基環丙基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下向1-溴-2-(2-甲基環丙基)苯（950 mg，4.50 mmol，1當量）及4,4,5-三甲基-2-(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.52 g，6.75 mmol，1.5當量）於二噁烷（10 mL）中之混合物中一次性添加AcOK（884 mg，9.00 mmol，2當量）及Pd(dppf)Cl₂（330 mg，450 μmol，0.1當量）。將混合物加熱至100°C且攪拌3小時。在完成之後，將混合物冷卻至25°C且在減壓下，在40°C下濃縮。將萃取物倒入水（20 mL）中。用乙酸乙酯（3×20 mL）萃取水相。合併之有機相用鹽水（20 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC（FA條件）純化，得到標題化合物（580 mg，粗物質）。棕色油。LCMS [ESI, M+3]: 259.2。

【1030】 步驟D. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-(2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在25°C下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（454 mg，852 μmol，1當量）、二噁烷（10 mL）及H₂O（2 mL）之混合物中一次性添加Pd(dppf)Cl₂（62.4 mg，85.2 μmol，0.1當量）及Cs₂CO₃（555 mg，1.70 mmol，2當量）。接著，添加4,4,5,5-四甲基-2-[2-(2-甲基環丙基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼烷（330 mg，1.28 mmol，1.5當量）。將反應物加熱至90°C且攪拌2小時。將混合物冷卻至25°C且在減壓下，在40°C下濃縮。將萃取物倒入水（20 mL）中。用乙酸乙酯（3×20 mL）萃取水相。合併之有機相用鹽水（20 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC（FA條件）純化，得到標題化合物（270 mg，46%產率）。棕色固體；LCMS [ESI, M-100]: 629.3

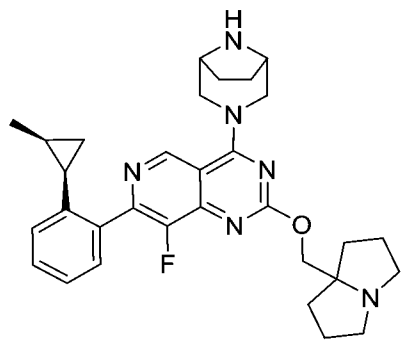
【1031】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-(2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下向

(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-(2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (270 mg, 429 μmol , 1當量) 於MeCN (5 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M, 5 ml, 46.6 當量) 且在20°C下攪拌1小時。在20°C下, 在減壓下濃縮混合物, 得到粗標題化合物。

【1032】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-((1S,2R)-2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (實施例286) . 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-((1R,2R)-2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (實施例288) . 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-((1S,2S)-2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (實施例289) . 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-((1R,2S)-2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (實施例287) . 藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm×30 mm, 10 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O IPA]; B%: 55%-55%, 50 min; 180 min) 純化立體異構體之混合物, 得到峰3 (R_t=6.440) 及峰4 (R_t=7.435), 藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 8%-38%, 8.5min) 純化峰3, 得到實施例289 (14.8 mg, 23.2 μmol , 5%產率)。灰白色膠; LCMS [ESI, M+1]: 529.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ =9.08 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.07 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.71-4.57 (m, 5H), 3.96-3.74 (m, 7H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 1H), 0.93 (m, 4H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.61-0.53 (m, 1H)。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 8%-38%, 8.5 min) 純化峰4, 得到實施例287 (5.39

mg, 8.61 μ mol, 2%產率)。灰白色膠； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ =9.05 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.38 (dd, J =1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 4H), 3.91-3.66 (m, 6H), 2.89 (td, J =6.4, 11.2 Hz, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 6H), 0.94-0.79 (m, 2H), 0.65 (d, J =6.0 Hz, 3H), 0.39 (q, J =5.2 Hz, 1H)。LCMS [ESI, $M+1$]: 529.2。藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m); 移動相: [0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ IPA]; B%: 25% - 25%, 14.2 min; 241min) 純化另外兩個峰, 得到峰1 (R_t =3.964) 及峰2 (R_t =5.402)。接著, 藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 10%-40%, 8.5 min) 純化峰1, 得到實施例286 (4.22 mg, 6.65 μ mol, 2%產率)。黃色膠; LCMS [ESI, $M+1$]: 529.2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ =9.07 (s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 7.46-7.31 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 4.69-4.57 (m, 4H), 3.88-3.78 (m, 6H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 6H), 0.93-0.82 (m, 2H), 0.65 (d, J =6.0 Hz, 3H), 0.44-0.36 (m, 1H)。藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 10%-40%, 8.5 min) 純化峰2, 得到實施例288 (11.4 mg, 19.8 μ mol, 5%產率), 白色固體; LCMS [ESI, $M+1$]: 529.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ =9.05 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.06 (d, J =8.0 Hz, 1H), 4.65-4.36 (m, 4H), 3.74-3.36 (m, 6H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.81 (br s, 6H), 0.92 (d, J =1.6 Hz, 3H), 0.92-0.81 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 1H)。

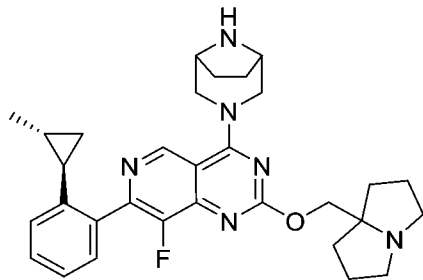
實施例287



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-
7-(2-((1R,2S)-2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1033】 參見實施例286之合成。

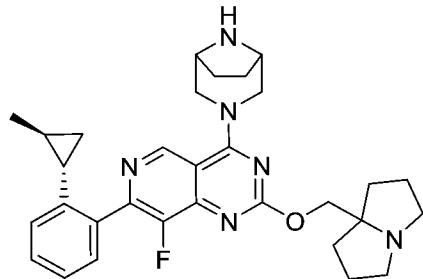
實施例288



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-
7-(2-((1R,2R)-2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

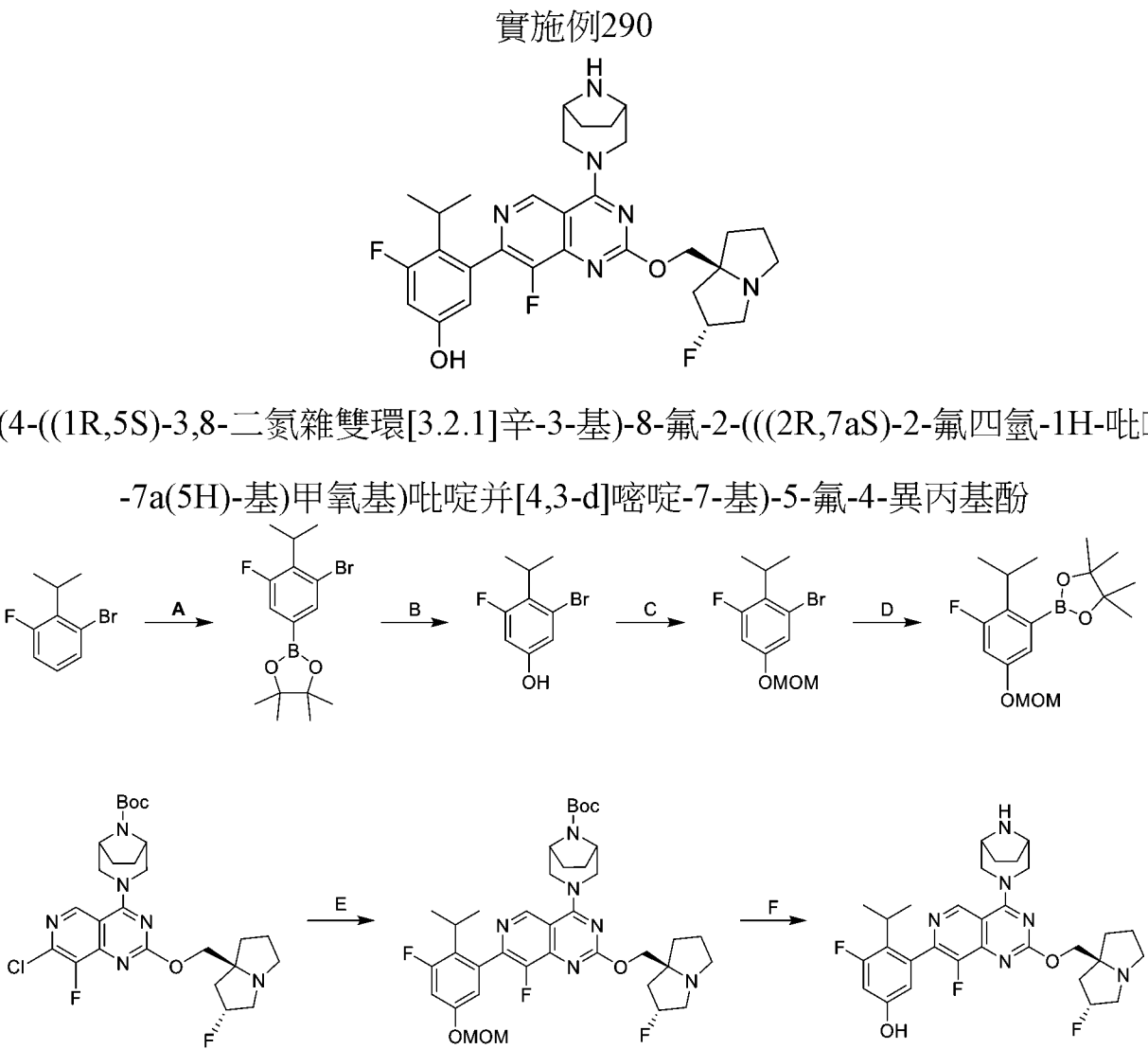
【1034】 參見實施例286之合成。

實施例289



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-
7-(2-((1S,2S)-2-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1035】 參見實施例286之合成。



【1036】 步驟A. 2-(3-溴-5-氟-4-異丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下，在60℃下攪拌1-溴-3-氟-2-異丙基苯（1.83 g，8.43 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（3.24 g，25.3 mmol，3.67 ml，3.0當量）、(Ir(OMe)(cod))₂（559 mg，843 μmol，0.10當量）及4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶（271 mg，1.01 mmol，0.12當量）於己烷（20 mL）中之混合物2小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物，得到標題化合物（14.77 g，粗物質）。棕色油。

【1037】 步驟B. 3-溴-5-氟-4-異丙基酚。在0℃下，向2-(3-溴-5-氟-4-異丙基

苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (14.8 g, 粗物質) 於H₂O (74 mL) 及THF (148 mL) 中之混合物添加AcOH (77.7 g, 1.29 mol, 74 mL) 及H₂O₂ (46.4 g, 409 mmol, 39.3 mL, 30%純度)。在15°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 混合物用飽和Na₂SO₃溶液 (200 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (150 mL) 稀釋。分離有機層。用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (150 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=20:1-10:1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (2.67 g, 粗物質)。黃色油; LCMS [ESI, M+1]: 233.1。

【1038】 步驟C. 1-溴-3-氟-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯。在0°C下向3-溴-5-氟-4-異丙基酚 (2.67 g, 粗物質) 於二氯甲烷 (30 mL) 中之混合物中添加DIEA (4.44 g, 34.4 mmol, 5.99 mL) 及MOMCl (1.63 g, 20.2 mmol, 1.54 mL)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 用水 (10 mL) 淬滅混合物, 接著分離。水相用二氯甲烷 (20 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (25 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈] 純化殘餘物, 得到標題化合物 (1.15 g, 三個步驟, 16%產率)。黃色油; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.06 (br t, *J*=2.0, 1H), 6.71 (dd, *J*=2.4, 12.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 1.32 (d, *J*=1.6 Hz, 3H), 1.30 (d, *J*=1.2 Hz, 3H)。

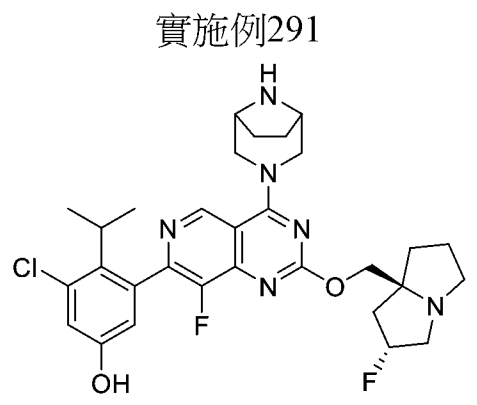
【1039】 步驟D. 2-[3-氟-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向1-溴-3-氟-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯 (600 mg, 2.17 mmol, 1.0當量) 及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.10 g, 4.33 mmol, 2.0當量) 於二噁烷 (12 mL) 中之混合物中添加KOAc (637 mg, 6.50 mmol, 3.0當量)。將混合物脫氣, 接著在N₂下添加Pd(dppf)Cl₂ (158 mg, 216 μmol, 0.10當量)。在N₂下, 在110°C下攪拌混合物1小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 及水 (15 mL) 稀釋且分離有機

層。用乙酸乙酯（10 mL）萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水（15 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（413 mg，34%）。棕色固體； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ =7.10 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J =2.8, 13.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.35 (s, 12H), 1.32-1.31 (m, 3H), 1.31-1.29 (m, 3H)。

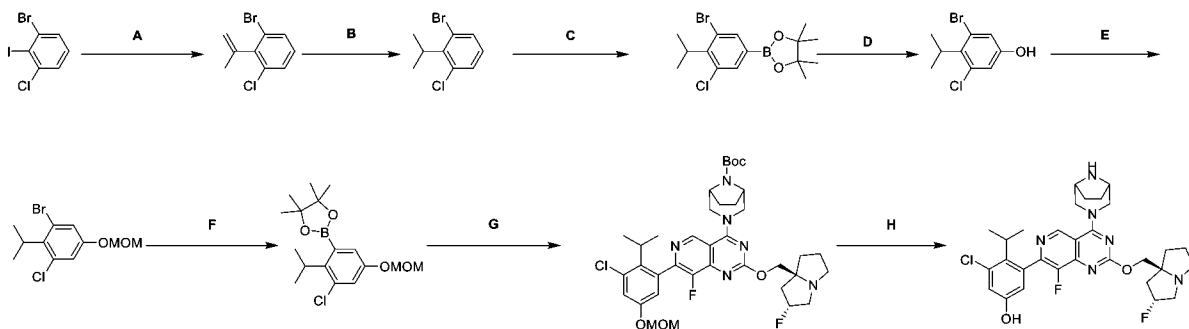
【1040】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-氟-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在 N_2 下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（150 mg，272 μmol ，1.0當量）、2-[3-氟-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（176 mg，544 μmol ，2當量）及 K_3PO_4 （1.5 M於 H_2O 中，544 μL ，3.0當量）於甲苯（3 mL）中之混合物中添加 $\text{Ad}_2\text{nBuP-Pd-G3}$ （19.7 mg，27.2 μmol ，0.10當量）。在 N_2 下，在 90°C 下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯（6 mL）及水（8 mL）稀釋且接著分離。用乙酸乙酯（8 mL）萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水（8 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（59 mg，30%產率）。黃色固體；LCMS [ESI, $M/2+1$, $M+1$]: 357.4, 713.3。

【1041】 步驟F. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟-4-異丙基酚。在 10°C 下向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-氟-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（45.0 mg，63.1 μmol ，1.0當量）於 MeCN （0.5 mL）中之混合物中添加 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷（4 M，1 mL，63當量）。在 10°C 下攪拌

混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。接著，用飽和Na₂CO₃溶液將pH值調節至9且過濾混合物（用甲醇洗滌固體）且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Waters Xbridge C18 150×50mm×10 μm；移動相：[水（10 mM NH₄HCO₃）-ACN]；B%：40% - 70%，10 min）純化，得到標題化合物（19.5 mg，54%產率）。白色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.03 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 6.61 (dt, *J*=2.8, 13.6 Hz, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 5.30 (d, *J*=54.8 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 4H), 3.29-3.18 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 3H), 1.99 (br s, 2H), 1.91-1.74 (m, 5H), 1.31-1.20 (m, 6H)。¹⁹F NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=-113.963, -140.053, -173.647。SFC條件：管柱：Chiralcel OD-3 50×4.6 mm I.D.，3 μm；移動相：用於CO₂之相A，及用於MeOH + ACN（0.05% DEA）之相B；梯度溶離：含50% MeOH + ACN（0.05% DEA）之CO₂；流動速率：3mL/min；偵測器：PDA；管柱溫度：35C；背壓：100巴。LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 285.4, 569.2。



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-異丙基苯)-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-異丙基苯



【1042】 步驟A. 1-溴-3-氯-2-(丙-1-烯-2-基)苯。將1-溴-3-氯-2-碘基-苯（5 g，15.7 mmol，1.0當量）、2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（2.91 g，17.3 mmol，1.1當量）、Pd(dppf)Cl₂（576 mg，787 μmol，0.05當量）、K₃PO₄（10.0 g，47.2 mmol，3.0當量）於二噁烷（90 mL）及H₂O（30 mL）中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下，在90℃下攪拌混合物5小時。反應混合物用水（50 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×50 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚）純化殘餘物，得到標題化合物（2.7 g，74%產率）。無色油，¹H NMR（400 MHz，氯仿-d）δ=7.50（dd，*J*=0.8，8.0 Hz，1H），7.35（dd，*J*=0.8，8.0 Hz，1H），7.05（t，*J*=8.0 Hz，1H），5.40 - 5.34（m，1H），4.92（s，1H），2.07 - 2.02（m，3H）。

【1043】 步驟B. 1-溴-3-氯-2-異丙基苯。在N₂下向1-溴-3-氯-2-(丙-1-烯-2-基)苯（1 g，4.32 mmol，1.0當量）於乙酸乙酯（20 mL）中之溶液中添加PtO₂（200 mg）。懸浮液在真空中脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂（15 psi）下，在20℃下攪拌混合物0.5小時。在真空中濃縮混合物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚）純化殘餘物，得到標題化合物（760 mg，75%產率）。無色油；¹H NMR（400 MHz，甲醇-d₄）δ=7.57 - 7.49（m，1H），7.39 - 7.29（m，1H），7.03（t，*J*=8.0 Hz，1H），3.92（br s，1H），1.42（d，*J*=7.2 Hz，6H）。

【1044】 步驟C. 2-(3-溴-5-氯-4-異丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將1-溴-3-氯-2-異丙基苯（1 g，4.28 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（1.64 g，12.8 mmol，1.86 ml，3.0當量）、(Ir(OMe)(cod))₂（170 mg，

256 μmol ，0.06當量)、4-第三丁基-2-(4-第三丁基-2-吡啶基)吡啶 (80.4 mg，299 μmol ，0.07當量) 於己烷 (20 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。在 N_2 氛圍下，在70°C下攪拌混合物10小時。在真空中濃縮混合物，得到標題化合物 (1.54 g，粗物質)。棕色固體。

【1045】 步驟D. 3-溴-5-氯-4-異丙基酚。向2-(3-溴-5-氯-4-異丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (2.4 g，6.68 mmol，1.0當量) 於THF (24 mL) 及 H_2O (12 mL) 中之溶液中添加AcOH (25.2 g，419 mmol，24 ml，62.8當量) 及 H_2O_2 (5.90 g，52.0 mmol，5 ml，7.79當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。反應混合物用飽和 NaHSO_3 溶液 (30 mL) 淬滅且用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (1 g，60%產率)。無色油； ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =7.02 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 1.39 (d, J =7.2 Hz, 6H)。

【1046】 步驟E. 1-溴-3-氯-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯。向3-溴-5-氯-4-異丙基酚 (1 g，4.01 mmol，1.0當量) 於DCM (20 mL) 中之溶液中添加DIEA (1.29 g，10.0 mmol，1.75 ml，2.5當量) 及 MOMCl (0.87 g，10.8 mmol，820 μL ，2.70當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用DCM (3×30 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=100/1至5/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (800 mg，68%產率)。無色油； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =7.28 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.35 (d, J =7.2 Hz, 6H)。

【1047】 步驟F. 2-(3-氯-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將1-溴-3-氯-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯 (200 mg，681 μmol ，

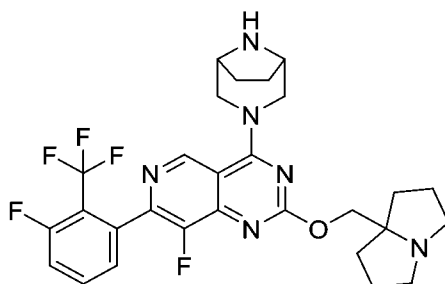
1.0當量)、Pin2B2 (432 mg, 1.70 mmol, 2.5當量)、Pd(dppf)Cl₂ (49.8 mg, 68.1 μmol, 0.1當量)、KOAc (200 mg, 2.04 mmol, 3.0當量)於二噁烷(2 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。接著,在N₂氛圍下,在110°C下攪拌混合物1小時。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由製備型TLC(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化殘餘物,得到標題化合物(130 mg, 56%產率)。無色油; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.13 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 12H), 1.36 (s, 3H)。

【1048】 步驟G. (1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(40 mg, 72.5 μmol, 1.0當量)、2-(3-氯-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(37.1 mg, 108 μmol, 1.5當量)、K₃PO₄(1.5 M於H₂O中, 145 μL, 3.0當量)、APhos Pd G3(4.61 mg, 7.26 μmol, 0.1當量)於甲苯(2 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。接著,在N₂氛圍下,在60°C下攪拌混合物1小時。反應混合物用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物,得到標題化合物(40 mg, 74%產率)。黃色固體; LCMS [ESI, M+1]: 729.5。

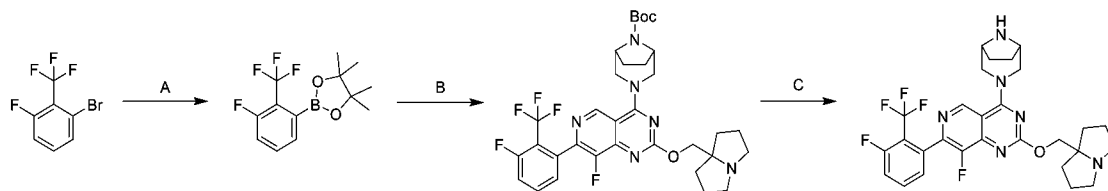
【1049】 步驟H. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-異丙基酚。向(1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-

氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (35 mg, 47.9 μmol , 1.0當量) 於ACN (0.5 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 700 μl)。在20°C下攪拌混合物0.5小時。在真空中濃縮混合物。萃取物用飽和NaHCO₃水溶液 (0.5 mL) 稀釋且藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 min) 純化。收集所需溶離份且凍乾, 得到標題化合物 (11.8 mg, 40%產率)。白色固體; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =8.93 (s, 1H), 6.87 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J =2.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.13 (m, 1H), 4.52 (br d, J =12.0 Hz, 2H), 4.20 (d, J =10.4 Hz, 1H), 4.14 (d, J =10.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.52 (m, 4H), 3.31 - 3.10 (m, 3H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.27 - 2.09 (m, 3H), 2.00 -1.74 (m, 7H), 1.24 (br d, J =6.8 Hz, 6H)。LCMS [ESI, M+1]: 585.2。

實施例292



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1050】 步驟A. 2-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在110°C下攪拌1-溴-3-氟-2-(三氟甲基)苯 (1 g, 4.12 mmol, 1當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (2.62 g, 10.3 mmol, 2.5當量)、KOAc (1.21 g, 12.4 mmol, 3當量) 及Pd(dppf)Cl₂ (301 mg,

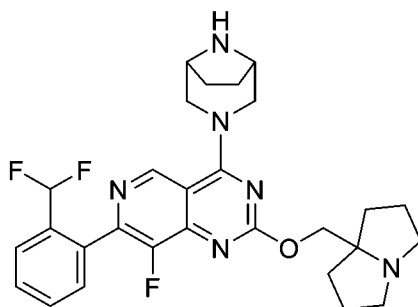
412 μmol ，0.1當量) 於二噁烷 (10 mL) 中之混合物1小時。在完成之後，混合物用水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (2 $\times$ 10 mL) 萃取，合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=10/1， R_f =0.42) 純化殘餘物，得到標題化合物 (0.7 g，59%產率)。黃色油； ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =7.43 (dt, J =5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 1.30 (s, 12H)。

【1051】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在60 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg，188 μmol ，1當量)、2-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (109 mg，375 μmol ，2當量)、 K_3PO_4 (1.5 M於 H_2O 中，375 μL ，3當量) 及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (13.7 mg，18.8 μmol ，0.1當量) 於THF (2 mL) 中之混合物2小時。在完成之後，混合物用水 (5.0 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (2 $\times$ 5.0 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA，0.1%) /乙腈] 純化殘餘物，得到標題化合物 (110 mg，88%產率)。黃色油；LCMS [ESI, $M+1$]: 661.3。

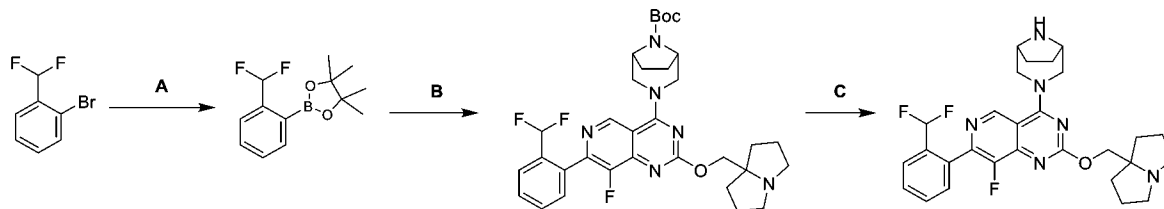
【1052】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在25 $^\circ\text{C}$ 下攪拌(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (95 mg，144 μmol ，1當量) 於 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷 (4 M，2 ml，55.6當量) 及乙腈 (1 mL) 中之混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC

(管柱：3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：9% - 29%，8 min）純化，得到標題化合物（25.6 mg，27%產率，2FA）。白色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.14 (s, 1H), 7.82 (dt, *J*=5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.36 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.77 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.05 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.27-1.94 (m, 10H); LCMS [ESI, M+1]: 561.3。

實施例293



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(二氟甲基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1053】 步驟A. 2-(2-(二氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。

在N₂下向1-溴-2-(二氟甲基)苯（500 mg，2.42 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（920 mg，3.62 mmol，1.5當量）、AcOK（711 mg，7.24 mmol，3.0當量）於二噁烷（4 mL）中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂（177 mg，242 μmol，0.1當量）且在100°C下攪拌混合物3小時。在完成之後，反應物溶液用乙酸乙酯（8 ml）稀釋，過濾且用鹽水（8 ml）洗滌且用乙酸乙酯（5 mL）萃取。合併之有機相經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。藉

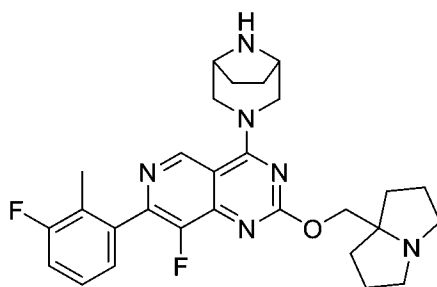
由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) / 乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (450 mg, 69%產率)。黃色油；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.78 (br d, J =7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 1.25 (s, 12H)。

【1054】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(2-(二氟甲基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 188 μ mol, 1.0當量)、2-(2-(二氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (95.3 mg, 375 μ mol, 2.0當量)、K₃PO₄ (1.5 M, 374 μ L, 3.0當量)於THF (1.5 mL)中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (13.7 mg, 18.8 μ mol, 0.1當量)，在60°C下攪拌混合物2小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯 (5 ml) 稀釋且用飽和鹽水 (5 ml) 洗滌。水層用乙酸乙酯 (5 ml) 萃取，合併之有機相經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA 0.1%) / 乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (75.0 mg, 64%產率)。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 625。

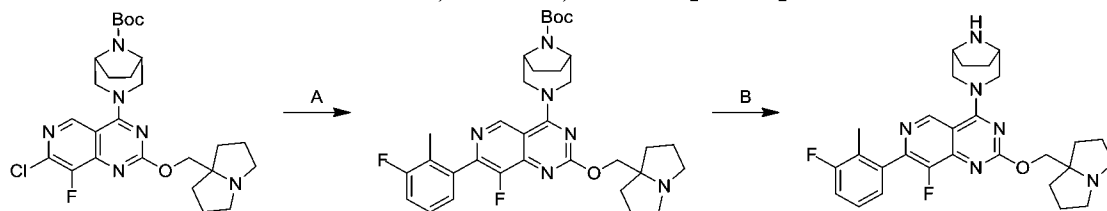
【1055】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(二氟甲基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下向(1R,5S)-3-(7-(2-(二氟甲基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (65.0 mg, 104 μ mol, 1.0當量)於ACN (1 mL)中之溶液中添加HCl/二噁烷 (4 M, 2 ml, 76.9當量)，在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在25°C下濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Unisil 3-100 C18 ultra 150×50 mm×3 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 1%-30%, 10 min) 純化，得到標題化合物 (31.45

mg, 49%產率, 2FA)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =9.05 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.60 (d, J =3.2 Hz, 3H), 7.15-6.86 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.61 (br d, J =12.4 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 4H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.14-1.84 (m, 8H)。LCMS [ESI, $M+1$]: 525。

實施例294



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-氟-2-甲基苯基)-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

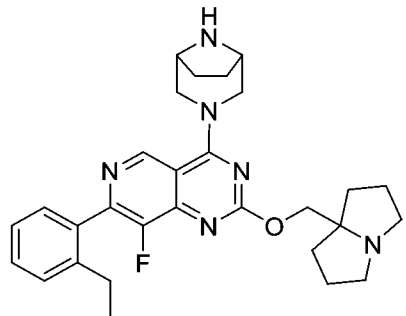


【1056】 步驟A. (1R,5S)-第三丁基 3-(8-氟-7-(3-氟-2-甲基苯基)-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在60°C下攪拌 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 187 μmol , 1.0當量)、(3-氟-2-甲基-苯基)酮酸 (43.3 mg, 281 μmol , 1.5當量)、 K_3PO_4 (1.5 M於 H_2O 中, 375 μL , 3.0當量) 及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (13.7 mg, 18.8 μmol , 0.1當量) 於THF (2 mL) 中之混合物2小時。在完成之後, 混合物用水 (5.0 mL) 稀釋, 用乙酸乙酯 (2 $\times$ 5 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物

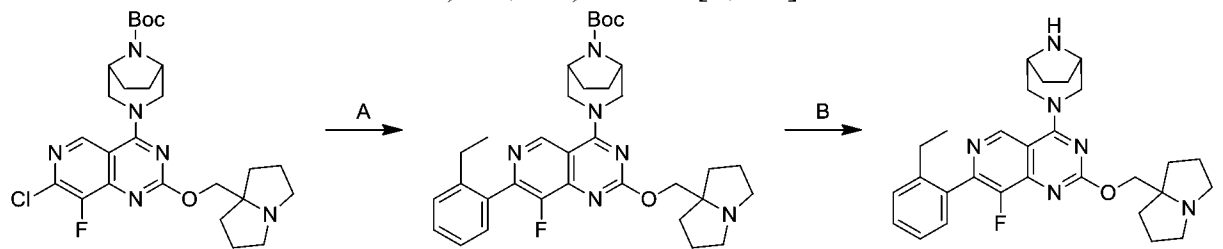
(105 mg , 91%產率) 。黃色油 ; LCMS [ESI, M+1]: 607.4 。

【1057】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-氟-2-甲基苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在25℃下攪拌 (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-氟-2-甲基苯基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (95 mg , 157 μmol , 1.0當量) 、HCl•二噁烷 (4 M , 2 ml , 51.1當量) 及乙腈 (1 mL) 之混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱 : 3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm ; 移動相 : [水 (0.225% FA) -ACN] ; B% : 6% - 26% , 8 min) 純化，得到標題化合物 (15.1 mg , 16%產率 , 2FA) 。白色固體 ; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.15 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.80 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 3.92 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 3.75- 3.66 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.26 - 2.05 (m, 11H), 2.02 -1.95 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 507.3 。

實施例295



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-乙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



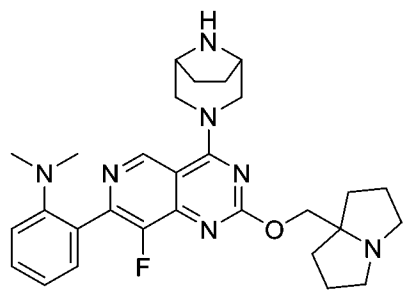
FCP-063857

【1058】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-乙基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 188 μmol, 1.0當量)、(2-乙基苯基)酮酸(56.3 mg, 375 μmol, 2.0當量)及K₃PO₄(1.5 M, 375 μL, 3.0當量)於THF(2.28 mL)中之混合物中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(13.7 mg, 18.8 μmol, 0.10當量)。在60°C下攪拌混合物1小時。在完成之後,混合物用乙酸乙酯(2 mL)及水(3 mL)稀釋且接著分離。用乙酸乙酯(3 mL)萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水(4 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物,得到標題化合物(70 mg, 61%產率)。棕色固體。LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 302.4, 603.4。

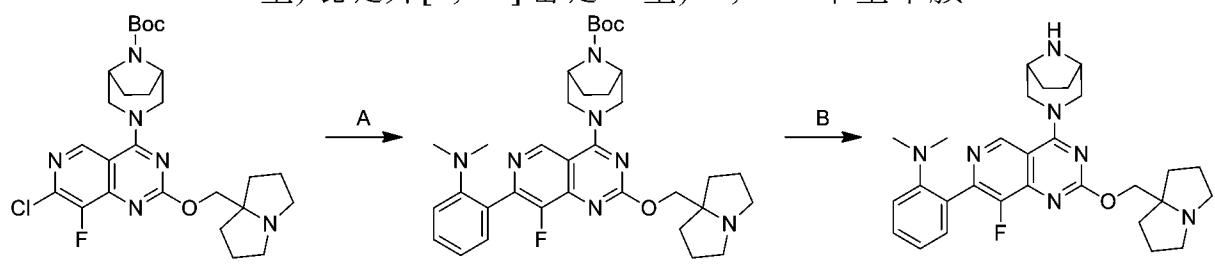
【1059】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-乙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下向(1R,5S)-3-(7-(2-乙基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(65 mg, 108 μmol, 1.0當量)於MeCN(1 mL)中之混合物中添加HCl•二噁烷(4 M, 2 mL, 74當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後,在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm;移動相:[水(0.225% FA)-ACN]; B%: 7%-27%, 8 min)純化,得到標題化合物(23.0 mg, 37%產率, 1.5 FA)。灰白色固體。¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.14(s, 1H), 7.49-7.41(m, 2H), 7.37-7.31(m, 2H), 4.84-4.78(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.13(br s, 2H), 3.95(br d, J=13.6 Hz, 2H), 3.76-3.68(m, 2H), 3.31-3.25(m, 2H), 2.60(q, J=7.6 Hz, 2H), 2.39-2.31(m, 2H), 2.28-2.16(m, 4H), 2.15-2.07(m, 4H), 2.05-1.98(m, 2H), 1.08(t, J=7.6 Hz, 3H)。

LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 252.3, 503.3 。

實施例296



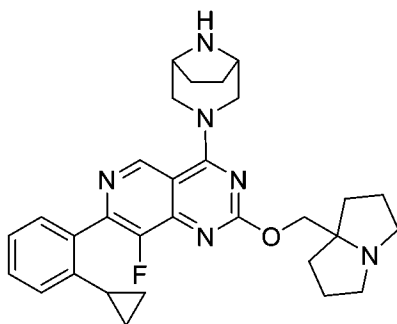
2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N,N-二甲基苯胺



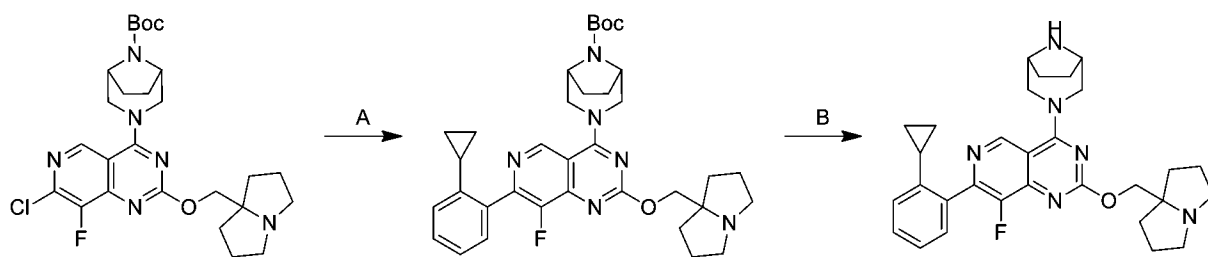
【1060】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-(二甲基胺基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（100 mg，188 μmol，1.0當量）、N,N-二甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺（92.7 mg，375 μmol，2.0當量）及K₃PO₄（1.5 M，375 μL，3.0當量）於THF（2.28 mL）中之混合物中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈣(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽（13.7 mg，18.8 μmol，0.10當量）。在60℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯（2 mL）及水（3 mL）稀釋且分離有機層。用乙酸乙酯（3 mL）萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水（4 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（96 mg，82%產率）。黃色固體。LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 309.9, 618.4 。

【1061】 步驟B. 2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N,N-二甲基苯胺。在0°C下，向(1R,5S)-3-(7-(2-(二甲基胺基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（91.0 mg，147 μmol ，1.0當量）於MeCN（1 mL）中之混合物中添加HCl•二噁烷（4 M，2 mL，54.0當量）。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm ；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：0% - 20%，8 min）純化，得到標題化合物（19.4 mg，21%產率，2FA）。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.14 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, J =1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.10 (td, J =0.8, 7.6 Hz, 1H), 4.80 (br d, J =13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.94 (br d, J =13.6 Hz, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H)。LCMS [ESI, $M/2+1$, $M+1$]: 259.9, 518.3。

實施例297



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

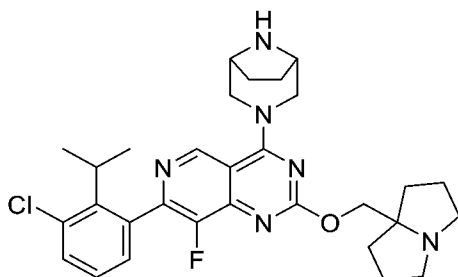


【1062】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（100 mg，188 μmol，1.0當量）、(2-環丙基苯基)酮酸（61.0 mg，377 μmol，2.01當量）於THF（1.5 mL）中之混合物中添加K₃PO₄（1.5 M，374 μL，2.99當量）及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+)；雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷；甲烷磺酸鹽（13.7 mg，18.8 μmol，0.1當量）且在60℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應物溶液用水（5 mL）稀釋且用乙酸乙酯（5 mL×2）萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水（FA 0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（70.0 mg，61%產率）。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 615.4。

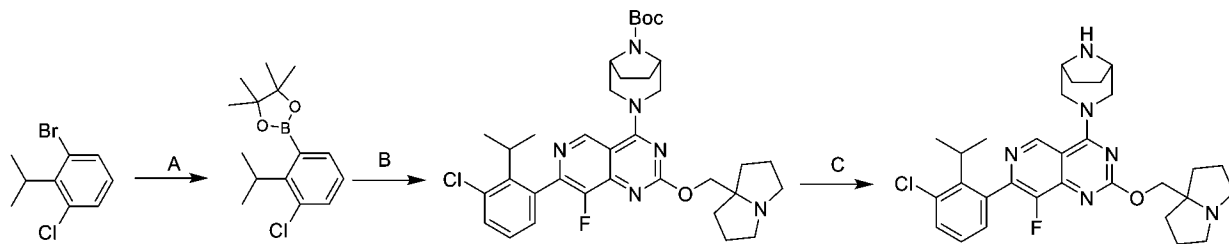
【1063】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0℃下向(1R,5S)-3-(7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（60.0 mg，97.6 μmol，1.0當量）於ACN（1 mL）中之溶液中添加HCl•二噁烷（4 M，2.0 ml，82.0當量）且在0℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在20℃下濃縮混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Unisil 3-100 C18 ultra 150×50 mm×3 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：3%-33%，10 min）純化，得到標題化合物（29.45 mg，51%產率）。白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=9.08 (s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H),

4.61 (br d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.94-3.70 (m, 6H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 5H), 0.87-0.73 (m, 2H), 0.69-0.57 (m, 2H) 。 LCMS [ESI, $M+1$]: 515.3 。

實施例298



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-異丙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1064】 步驟A. 2-(3-氯-2-異丙基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在20℃下在 N_2 下向1-溴-3-氯-2-異丙基苯（500 mg，2.14 mmol，1.0當量）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（1.36 g，5.35 mmol，2.5當量）及KOAc（630 mg，6.42 mmol，3.0當量）於二噁烷（10 mL）中之混合物中一次性添加Pd(dppf) Cl_2 （156 mg，214 μ mol，0.1當量）。在100℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應混合物用水（20 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×30 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（60 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析（ SiO_2 ，PE/EA=1/0至50/1）純化殘餘物，得到標題化合物（300 mg，50%產率）；黃色油。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ =7.50-7.45 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.09 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 1.40 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.37 (s,

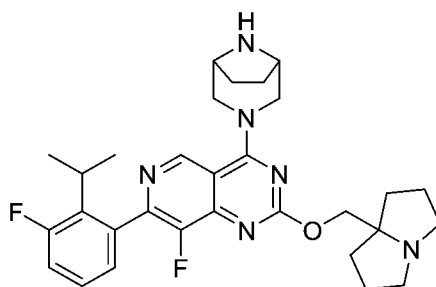
12H)。

【1065】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-異丙基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在25°C下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (200 mg, 375 μmol, 1.0當量) 及2-(3-氯-2-異丙基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (158 mg, 563 μmol, 1.5當量) 於THF (4 mL) 中之混合物中一次性添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(54.7 mg, 75 μmol, 0.2當量) 及三鉀;磷酸鹽 (1.5 M, 750 μL, 3.0當量)。在60°C下攪拌混合物2小時。在完成之後,反應混合物用H₂O (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (40 mL) 洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物,得到標題化合物 (180 mg, 74%產率);黃色固體;LCMS [ESI, M+1]:651.3。

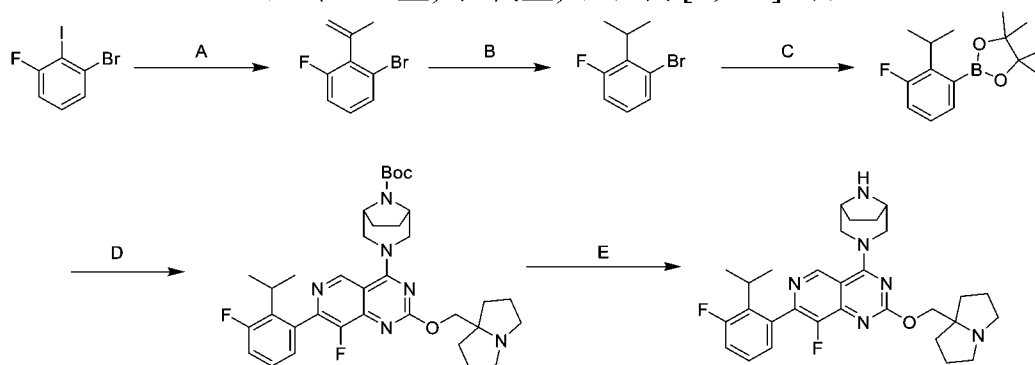
【1066】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-異丙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-異丙基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (80 mg, 123 μmol, 1.0當量) 於ACN (0.5 mL) 中之混合物中一次性添加HCl•二噁烷 (4 M, 0.5 ml, 16當量)。在20°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後,濃縮混合物。接著,用飽和NaHCO₃水溶液將萃取物鹼化至約pH 8且用DCM (3×15 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (15 mL) 洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Gemini NX - C18 (75×30 mm×3 μm); 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 24% - 54%, 8 min) 純化。收集所需溶離份且在真空中濃縮以移除乙腈。將混合物凍乾,得到標題化合物 (17.3 mg, 25%)

產率)；白色固體； ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ =8.99 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.58 (br d, J =12.0 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.72-3.58 (m, 4H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 7H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.33 (br d, J =6.8 Hz, 6H)。LCMS [ESI, $M+1$]:551.3。

實施例299



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-氟-2-異丙基苯基)-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1067】 步驟A. 1-溴-3-氟-2-異丙烯基-苯。在 N_2 下在 100°C 下攪拌1-溴-3-氟-2-碘基-苯 (4.5 g, 14.96 mmol, 1當量)、2-異丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (2.77 g, 16.5 mmol, 1.1當量)、 K_3PO_4 (9.53 g, 44.9 mmol, 3當量) 及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.09 g, 1.50 mmol, 0.1當量) 於二噁烷 (60 mL) 及 H_2O (15 mL) 中之混合物2小時。在完成之後，混合物用水 (50 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , 乙酸乙酯/石油醚=0/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (2.6 g, 81%產率)。黃色固體。 R_f =0.77 (0:1, 乙酸乙酯/石油醚)。 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl₃-d) δ =7.41-7.35 (m, 1H), 7.11 (dt, J =6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.05 (s, 3H)。

【1068】 步驟B. 1-溴-3-氟-2-異丙基-苯。在N₂下向1-溴-3-氟-2-異丙基-苯 (2.60 g, 12.1 mmol, 1.0當量) 於乙酸乙酯 (60 mL) 中之混合物中添加PtO₂ (260 mg)。在15 psi之H₂下, 在25°C下攪拌混合物3.5小時。在完成之後, 過濾反應混合物且在真空中濃縮, 得到標題化合物 (2.43 g, 92%產率), 其未經進一步純化即用於下一步驟中。黃色固體。R_f=0.9 (0:1, 乙酸乙酯/石油醚)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ =7.35-7.32 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 1.36 (d, J =1.6 Hz, 3H), 1.34 (d, J =1.6 Hz, 3H)。

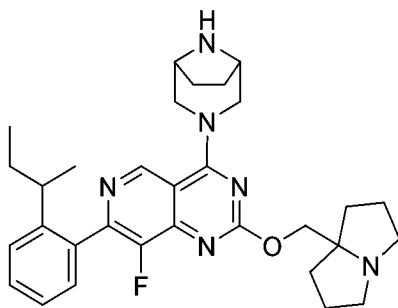
【1069】 步驟C. 2-(3-氟-2-異丙基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下向1-溴-3-氟-2-異丙基-苯 (500 mg, 2.30 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.17 g, 4.61 mmol, 2.0當量) 及KOAc (678 mg, 6.91 mmol, 3.0當量) 於二噁烷 (10 mL) 中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (168 mg, 230 μ mol, 0.10當量)。在N₂下, 在110°C下攪拌混合物1.5小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (8 mL) 及水 (10 mL) 稀釋。且接著分離有機層。用乙酸乙酯 (2 $\times$ 8 mL) 萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (15 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=30:1 - 20:1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (240 mg, 37%產率)。黃色固體。R_f=0.7 (10:1, 石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ =7.46-7.43 (m, 1H), 7.14 (dt, J =5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J =1.2, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 1.36-1.35 (m, 15H), 1.33 (d, J =1.6 Hz, 3H)。

【1070】 步驟D. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-氟-2-異丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下在60°C下攪拌 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲

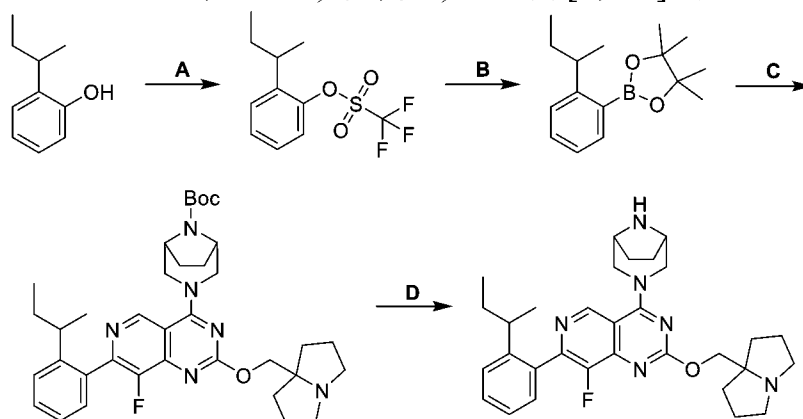
氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (260 mg, 488 μ mol, 1.0當量)、2-(3-氟-2-異丙基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (193 mg, 732 μ mol, 1.5當量)、 K_3PO_4 (1.5 M, 975 μ L, 3.0當量) 及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (35.5 mg, 48.8 μ mol, 0.10當量) 於THF (4 mL) 中之混合物1小時。在完成之後, 在真空中濃縮混合物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物, 得到標題化合物 (256 mg, 83%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 635.3。

【1071】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-氟-2-異丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下, 向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-氟-2-異丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 157 μ mol, 1.0當量) 於MeCN (1 mL) 中之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M, 2 mL, 51當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Shim-pack C18 150×25×10 μ m;移動相:[水(0.225% FA)-ACN];B%: 12%-32%, 9分鐘)純化, 得到標題化合物 (53.0 mg, 55%產率, FA)。黃色固體。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.14 (s, 1H), 7.36 (td, J =5.2, 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J =7.6 Hz, 1H), 4.82 (br d, J =13.2 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.95 (br d, J =13.6 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.16-2.05 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 268.4, 535.3。

實施例300



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(第二丁基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1072】 步驟A. 三氟甲烷磺酸2-(第二丁基)苯酯。在-40℃下向2-(第二丁基)酚 (1.0 g, 6.66 mmol, 1.0當量) 於二氯甲烷 (30 mL) 中之混合物中添加DIEA (3.44 g, 26.6 mmol, 4.64 ml, 4.0當量) 及Tf₂O (2.82 g, 9.99 mmol, 1.65 ml, 1.5當量)。在-40℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，混合物用H₂O (10 mL) 淬滅且分離。水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (1.78 g, 95%產率)。無色油。R_f=0.7 (5:1, 石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.39-7.31 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.25 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.85 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

【1073】 步驟B. 2-(2-(第二丁基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向三氟甲烷磺酸2-(第二丁基)苯酯 (1.78 g, 6.31 mmol, 1.0當量) 及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (3.20 g, 12.6

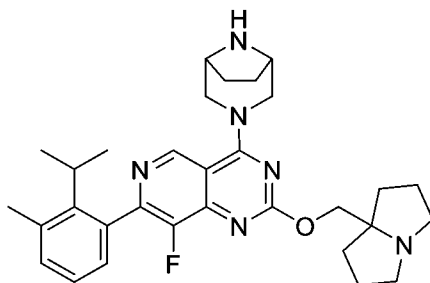
mmol, 2.0當量)於二噁烷(16 mL)中之混合物中添加KOAc(1.86 g, 18.9 mmol, 3.0當量)。將混合物脫氣,接著在N₂下添加Pd(dppf)Cl₂(461 mg, 631 μmol, 0.10當量)。在N₂下在110°C下攪拌混合物1小時。在完成之後,混合物用乙酸乙酯(10 mL)及水(15 mL)稀釋且接著分離有機層。用乙酸乙酯(10 mL)萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水(20 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析純化殘餘物[水(FA, 0.1%)/乙腈],得到標題化合物(1.23 g, 75%產率)。棕色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.74 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.36 (td, *J*=1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.17 (td, *J*=1.2, 7.2 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 12H), 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.84 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

【1074】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(2-(第二丁基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 188 μmol, 1.0當量)、2-(2-(第二丁基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(97.6 mg, 375 μmol, 2.0當量)及K₃PO₄水溶液(1.5 M, 375 μL, 3.0當量)於THF(2.28 mL)中之混合物中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(13.66 mg, 18.76 μmol, 0.1當量)。在60°C下攪拌混合物1小時。在完成之後,混合物用乙酸乙酯(2 mL)及水(4 mL)稀釋且接著分離有機層。用乙酸乙酯(5 mL)萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水(5 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物,得到標題化合物(110 mg, 90%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 631.4。

【1075】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(第二丁基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下,向

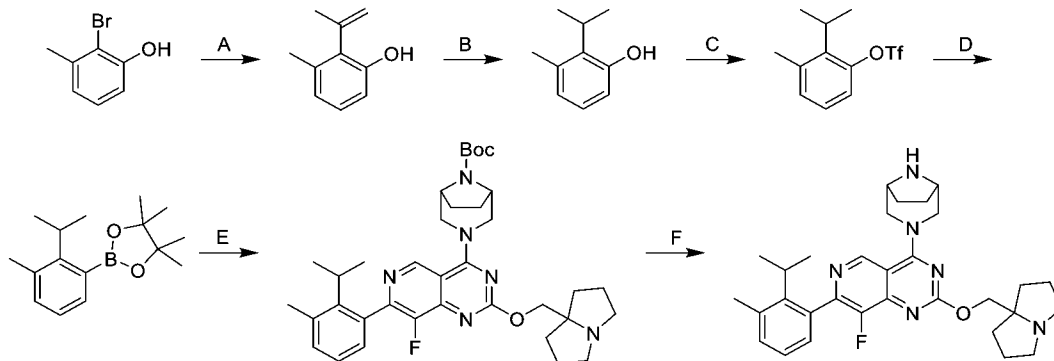
(1R,5S)-3-(7-(2-(第二丁基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(105 mg, 166 μ mol, 1.0當量)於MeCN(1 mL)中之混合物中添加HCl•二噁烷(4 M, 2 ml, 48當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Shim-pack C18 150×25×10 μ m; 移動相: [水(0.225% FA) - ACN]; B%: 15% - 35%, 8 min)純化，得到標題化合物(51.4 mg, 58%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.14 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 4.84-4.79 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.94 (br d, *J*=14.4 Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 4H), 2.14-1.99 (m, 6H), 1.68-1.47 (m, 2H), 1.21 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.68 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。LCMS [ESI, *M*/*z*+1, *M*+1]: 266.4, 531.4。

實施例301



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-

7-(2-異丙基-3-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1076】 步驟A. 3-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)酚。將2-溴-3-甲基-苯酚(5 g, 26.7

第579頁，共 864 頁(發明說明書)

mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(8.98 g, 53.4 mmol, 2.0當量)、K₃PO₄(17.0 g, 80.2 mmol, 3.0當量)、Pd(dppf)Cl₂(1.96 g, 2.67 mmol, 0.1當量)於二噁烷(42 mL)及H₂O(14 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次且接著在N₂氛圍下,在90°C下攪拌混合物12小時。反應混合物用水(60 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至30/1)純化殘餘物,得到此標題化合物(3 g, 76%產率)。黃色固體。¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ=7.08 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.78 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.54 - 5.51 (m, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (d, *J*=0.8 Hz, 3H)。

【1077】 步驟B. 2-異丙基-3-甲基酚。在N₂下向3-甲基-2-(丙-1-烯-2-基)酚(3 g, 20.2 mmol, 1.0當量)於乙酸乙酯(30 mL)中之溶液中添加PtO₂(460 mg, 2.02 mmol, 0.1當量)。懸浮液在真空中脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂(15 psi)下,在10°C下攪拌混合物6小時。過濾反應混合物且濃縮濾液,得到標題化合物(3 g, 98%產率)。白色固體。¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d) δ=6.95 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

【1078】 步驟C. 三氟甲烷磺酸2-異丙基-3-甲基苯酯。在-40°C下向2-異丙基-3-甲基酚(2.9 g, 19.3 mmol, 1.0當量)於DCM(60 mL)中之溶液中添加DIEA(7.49 g, 57.9 mmol, 10.1 ml, 3.0當量)及Tf₂O(8.17 g, 28.9 mmol, 4.78 ml, 1.5當量)。在-40°C下攪拌混合物3小時。反應混合物用水(60 mL)稀釋且分離有機層。用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取水相。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=1/0至50/1)純化殘餘物,得到標題化合物(3 g, 55%產率)。無色油。

【1079】 步驟D. 2-(2-異丙基-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

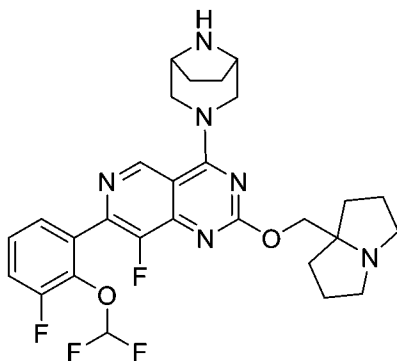
烷。將三氟甲烷磺酸2-異丙基-3-甲基苯酯 (3 g, 10.6 mmol, 1.0當量)、 Pin_2B_2 (5.40 g, 21.3 mmol, 2.0當量)、 KOAc (3.13 g, 31.9 mmol, 3.0當量)及 Pd(dppf)Cl_2 (778 mg, 1.06 mmol, 0.1當量)於二噁烷 (25 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次且接著在 N_2 氛圍下,在 110°C 下攪拌混合物1小時。反應混合物用水 (30 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌,經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 , $\text{PE/EA}=1/0$ 至 $50/1$) 純化殘餘物,得到標題化合物 (2.1 g, 76%產率)。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) $\delta=7.43$ (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (s, 12H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

【1080】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-異丙基-3-甲基苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (200 mg, 375 μmol , 1.0當量)、2-(2-異丙基-3-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (195 mg, 750 μmol , 2.0當量)、 K_3PO_4 (1.5 M於水中, 750 μL , 3.0當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈹(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (27.3 mg, 37.5 μmol , 0.1當量)於甲苯 (4.0 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。在 N_2 氛圍下,在 90°C 下攪拌混合物1小時。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (5 mL) 洗滌,經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在減壓下濃縮。藉由逆相急驟層析[水 (0.1%甲酸)/乙腈]純化殘餘物,得到標題化合物 (130 mg, 54%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, $\text{M}+1$]:631.5。

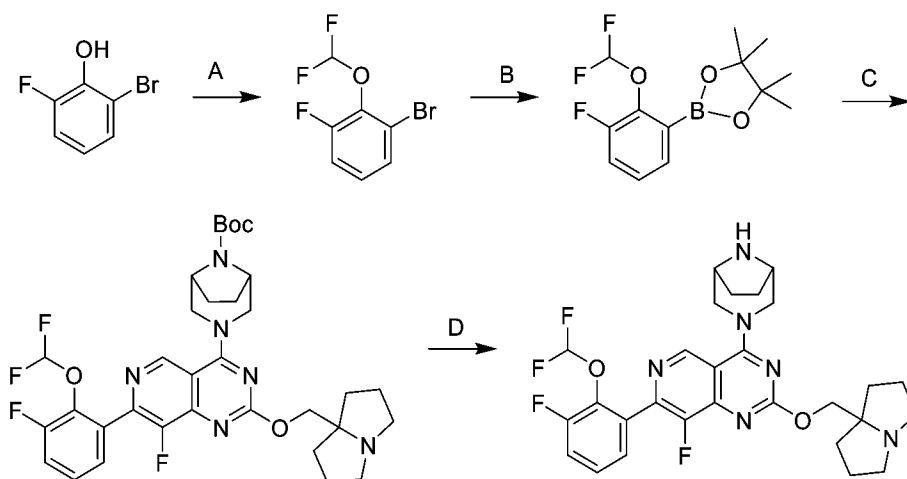
【1081】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-異丙基-3-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-異丙基-3-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (60 mg, 95.1 μmol , 1.0 當量) 於 MeCN (0.5 mL) 中之溶液中添加 HCl•二噁烷 (4 M, 1.0 mL)。在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘。濃縮混合物且接著用水 (0.5 mL) 稀釋反應混合物。用飽和 NaHCO_3 水溶液將混合物鹼化至約 pH 8。殘餘物藉由製備型 HPLC (管柱: Waters×bridge C18 150×50 mm×10 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH_4HCO_3) -ACN]; B%: 30% - 60%, 10 min) 純化。收集所需溶離份且在真空中濃縮以移除乙腈。將混合物凍乾, 得到標題化合物 (25.66 mg 51% 產率)。白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =8.99 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.58 (br d, J =11.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.69-3.56 (m, 4H), 3.15-3.04 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 7H), 1.76-1.56 (m, 3H), 1.23 (br d, J =6.0 Hz, 6H); LCMS [ESI, $M+1$]:531.4。

實施例302



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



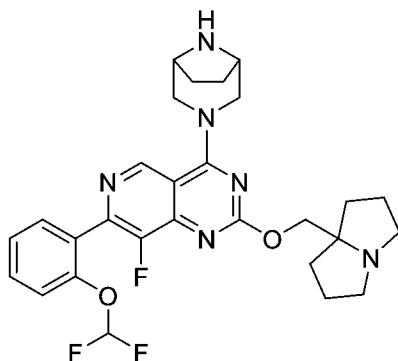
【1082】 步驟A. 1-溴-2-(二氟甲氧基)-3-氟苯。向2-溴-6-氟酚（2 g，10.5 mmol，1當量）於DMF（50 mL）及H₂O（7 mL）中之混合物中添加Cs₂CO₃（6.82 g，20.9 mmol，2當量）及2-氯-2,2-二氟-乙酸鈉（3.99 g，26.2 mmol，2.5當量）。在N₂下在100℃下攪拌混合物6小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯（100 mL）稀釋且用鹽水（3×100 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物（2.4 g，95%產率）且未經進一步純化即用於下一步驟中。無色油。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.33 (td, *J*=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.73 - 6.30 (m, 1H)。

【1083】 步驟B. 2-(2-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在110℃下攪拌1-溴-2-(二氟甲氧基)-3-氟苯（700 mg，2.90 mmol，1當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.48 g，5.81 mmol，2當量）、Pd(dppf)Cl₂（213 mg，290 μmol，0.1當量）及KOAc（855 mg，8.71 mmol，3當量）於二噁烷（10 mL）中之混合物1小時。在完成之後，混合物用水（20 mL）稀釋且用乙酸乙酯（2×20 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（400 mg，48%產率）。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=7.54-7.47 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.79-6.37 (m, 1H), 1.36 (s, 12H)。

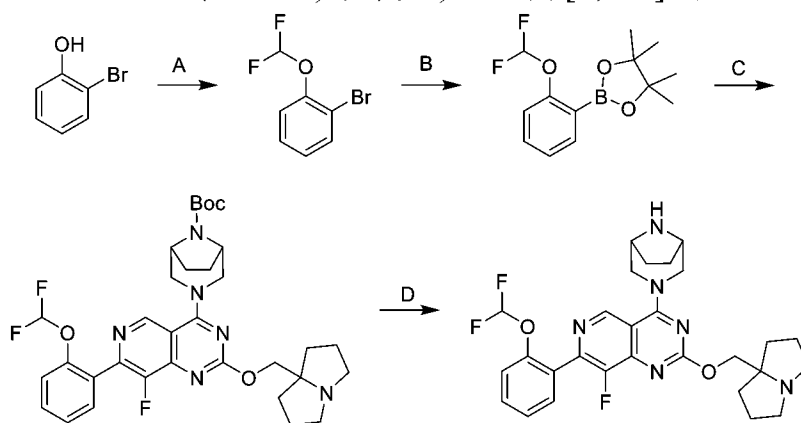
【1084】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(2-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在60°C下攪拌 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 188 μ mol, 1當量)、2-(2-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(108 mg, 375 μ mol, 2當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈮(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(13.7 mg, 18.7 μ mol, 0.1當量)及K₃PO₄(1.5 M於THF中, 375 μ L, 3當量)於THF(2 mL)中之混合物2小時。在完成之後,混合物用水(5.0 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×5.0 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(5.0 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物,得到標題化合物(110 mg, 89%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 659.3。

步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在15°C下攪拌 (1R,5S)-3-(7-(2-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 152 μ mol, 1當量)及HCl/二噁烷(4 M, 1 mL, 26.4當量)及乙腈(0.5 mL)之混合物0.5小時。在完成之後,在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Shim-pack C18 150×25×10 μ m;移動相:[水(0.225% FA)-ACN];B%: 9%-29%, 8 min)純化,得到標題化合物(57.39 mg, 60%產率, 1.4 FA)。灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.17 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 6.95-6.55 (m, 1H), 4.82 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.97 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.72 (td, *J*=6.8, 11.6 Hz, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.30-1.99 (m, 10H)。FNMR: -83.170, -130.150, -139.040. LCMS [ESI, M+1]: 559.3。

實施例303



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(二氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1085】 步驟A. 1-溴-2-(二氟甲氧基)苯。在N₂氛圍下，在105℃下攪拌2-溴酚（2 g，11.6 mmol，1當量）、2-氯-2,2-二氟-乙酸鈉（3.08 g，20.2 mmol，1.75當量）、Cs₂CO₃（7.53 g，23.1mmol，2當量）於DMF（25 mL）中之混合物3小時。將反應混合物倒入冰水（1 L）中且用EA（30 mL×4）萃取。合併之有機層用H₂O（25 mL×4）、鹽水（25 mL×5）洗滌，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物（6 g，粗物質），其未經進一步純化即用於下一步驟中。白色膠；R_f=0.47（10/1 石油醚/乙酸乙酯）；¹H NMR（400 MHz，氯仿-d）δ=7.62（dd，J=1.6，8.0 Hz，1H），7.33-7.29（m，1H），7.22（dd，J=1.2，8.0 Hz，1H），7.11（dt，J=1.6，7.6 Hz，1H），6.71-6.71（m，1H）；¹⁹F NMR（376 MHz，氯仿-d）δ=-81.3。

【1086】 步驟B. 2-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

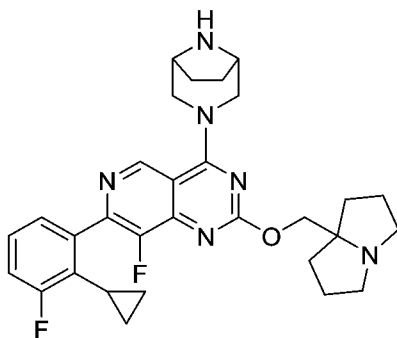
烷。將1-溴-2-(二氟甲氧基)苯(1.2 g, 粗物質, 真實量為3 g)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(2.05 g, 8.07 mmol, 1.5當量)、AcOK(1.06 g, 10.8 mmol, 2當量)及Pd(dppf)Cl₂(400 mg, 546 μmol, 1.02e-1當量)於二噁烷(25 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。在N₂氛圍下, 在100°C下攪拌混合物1.5小時。反應混合物用H₂O(100 mL)稀釋且用EA(25 mL×4)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌(15 mL), 經無水Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈=3/17]純化殘餘物, 得到標題化合物(0.55g, 27%產率, 兩個步驟)。紅棕色油; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.66 (dd, *J*=2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dt, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J*=0.8, 7.2 Hz, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.27-6.80 (m, 1H), 1.29 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ=-81.5; RT=1.05 min。

【1087】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(2-(二氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(120 mg, 225 μmol, 1當量)及K₃PO₄(1.5M, 0.5 ml, 3.33當量, 於H₂O中)於THF(2.5 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(17 mg, 23.3 μmol, 1.04e-1當量), 接著添加2-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(100 mg, 270 μmol, 1.20當量, 73%純度)。在60°C下攪拌混合物2.5小時。反應混合物用H₂O(10 mL)稀釋且用EA(15 mL×4)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟[水(FA, 0.1%)/乙腈=1/1]純化萃取物, 得到標題化合物(130 mg, 89%產率)。淺黃色膠; LCMS [ESI, M+1]: 641.3。

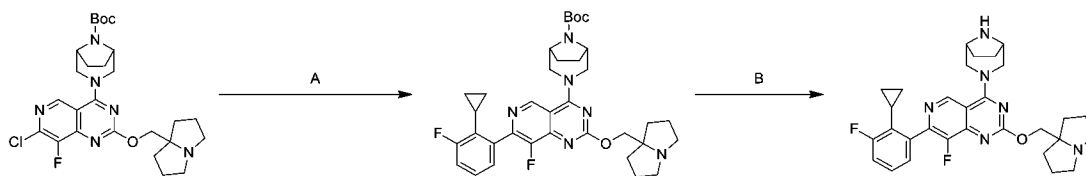
【1088】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(二氟甲氧

基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在低於15°C下向(1R,5S)-3-(7-(2-(二氟甲氧基)苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (90 mg, 139 μ mol, 1當量) 於MeCN (2 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 0.5 mL)。在15°C下攪拌混合物0.5小時。在室溫下 (不加熱), 在減壓下濃縮反應混合物, 得到殘餘物。將殘餘物溶解於DCM (20 mL) 及H₂O (5 mL) 中。在低於10°C下, 用NaHCO₃固體將混合物之pH值調節至8。混合物用DCM (10 mL×4) 萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 5%-25%, 8min) 純化。收集所需溶離份且凍乾, 得到標題化合物 (30.5 mg, 34%產率, 1.8FA)。灰白色固體; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1.8H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 4.79 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 4H), 2.14-1.94 (m, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-d₄) δ =-82.7, -139; LCMS [ESI, M+1]: 541.2。

實施例304



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

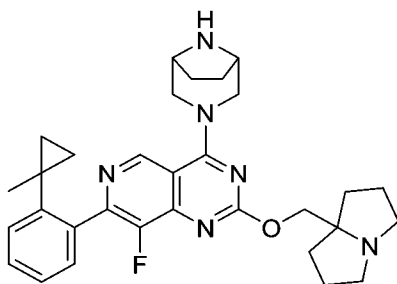


【1089】 步驟A. 3-(7-(2-環丙基-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 187 μ mol, 1.0當量)、(2-環丙基-3-氟-苯基)硼酸 (67.5 mg, 375 μ mol, 2.0當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (13.6 mg, 18.7 μ mol, 0.1當量) 及 K_3PO_4 (1.5 M, 375 μ L, 3.0當量) 於THF (3 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次且接著在 N_2 氛圍下, 在60°C下攪拌混合物3小時。反應混合物用水 (10 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物[水 (0.1%甲酸)/乙腈], 得到呈黃色油狀之標題化合物 (40 mg, 28%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 633.4。

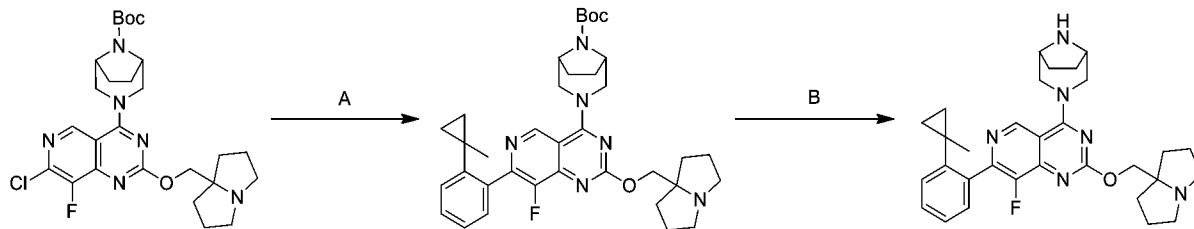
【1090】 步驟B. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向3-(7-(2-環丙基-3-氟苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (35 mg, 55.3 μ mol, 1.0當量) 於ACN (0.1 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1.75 mL)。在20°C下攪拌混合物0.5小時。在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 3%-33%, 10 min) 純化。收集所需溶離份且凍乾, 得到標題化合物 (13.7 mg, 39%產率, 1.9 FA) as off-white固體。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.15 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 4.79 (br d, J =13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.90 (br d,

$J=13.2$ Hz, 2H), 3.75- 3.65 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.27 - 1.94 (m, 10H), 1.89 -1.80 (m, 1H), 0.73 - 0.60 (m, 2H), 0.43 - 0.31 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 533.3。

實施例305



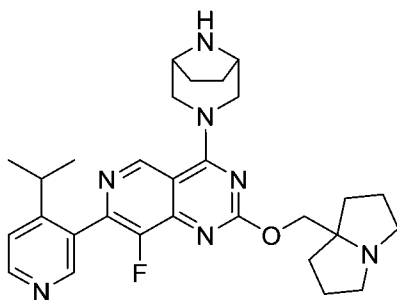
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(2-(1-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



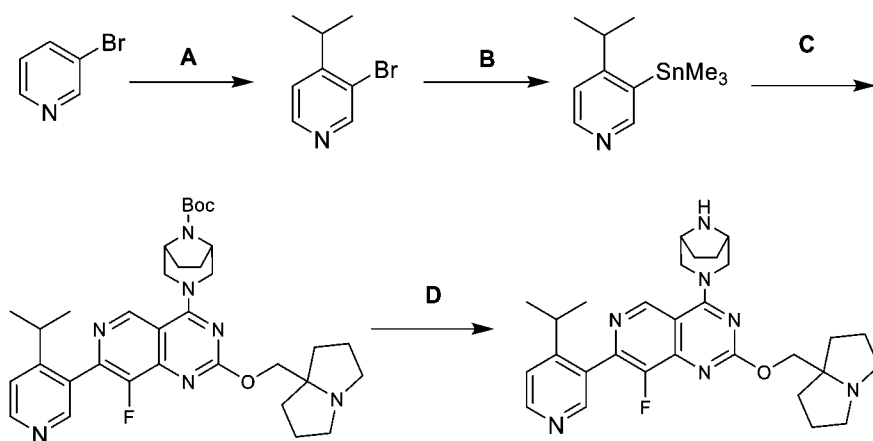
【1091】 步驟A. 3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(2-(1-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在 N_2 下向3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (150 mg, 281 μ mol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-[2-(1-甲基環丙基)苯基]-1,3,2-二氧雜硼烷 (145 mg, 563 μ mol, 2.0當量) 及 K_3PO_4 (1.5 M, 563 μ L, 3.0當量) 於THF (4 mL) 中之混合物中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (20.5 mg, 28.1 μ mol, 0.10當量)。在 N_2 下在60°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%)/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物 (165 mg, 93%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 629.4。

【1092】 步驟B. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-(1-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0℃下，向3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-(1-甲基環丙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（100 mg，159 μmol，1.0當量）及乙腈（1 mL）之混合物中添加HCl•二噁烷（4 M，2 ml，50當量）。在0℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Shim-pack C18 150×25×10 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：10% - 30%，9分鐘）純化，得到標題化合物（67.1 mg，73%產率，FA）。Off-white. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.15 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.46 (td, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.80 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.92 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 4H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.40-0.34 (m, 2H)。LCMS [ESI, *M*/2+1, *M*+1]: 265.4, 529.3。

實施例306



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(4-異丙基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1093】 步驟A. 3-溴-4-異丙基吡啶。向3-溴吡啶（10 g，63.3 mmol，6.10 ml，1.0當量）於THF（200 mL）中之溶液中且冷卻至0℃。接著，逐滴添加BF₃·Et₂O（9.88 g，69.6 mmol，8.59 ml，1.1當量）且在0℃下攪拌15分鐘。將反應混合物冷卻至-50℃，接著逐滴逐滴添加鋰;氯(異丙基)鎂;氯化物（58.4 mL，1.3 M，1.2當量）且在-50℃下攪拌反應混合物30分鐘。接著，逐滴添加2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌（31.1 g，126 mmol，2.0當量）且將混合物升溫至20℃且攪拌2小時。在完成之後，接著濃縮混合物，用水（200 mL）稀釋反應混合物。水層用乙酸乙酯（3×200 mL）萃取。合併之有機層用鹽水洗滌（300 mL），經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=1/0至20:1）純化殘餘物，得到標題化合物（5.1 g，37%產率）；紅色油；LCMS [ESI, M+1]:200.1。

【1094】 步驟B. 4-異丙基-3-(三甲基錫烷基)吡啶。向3-溴-4-異丙基吡啶（1 g，5.00 mmol，1.0當量）及三甲基(三甲基錫烷基)錫烷（4.09 g，12.5 mmol，2.59 ml，2.5當量）於甲苯（20 mL）中之混合物中添加Pd(PPh₃)₄（578 mg，500 μmol，0.1當量）。將反應物脫氣且用N₂吹掃3次，接著，加熱至110℃且攪拌10小時。在完成之後，反應混合物用水（50 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3×30 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=1/0至15:1）純化殘餘物，得到標題化合物（0.66 g，47%產率）。黃色油；¹H NMR（400 MHz，氯仿-d）δ=8.52-8.47 (m, 2H), 7.20 (d, J=5.6 Hz, 1H), 2.81-2.68 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.48-0.26 (m, 9H)。

第591頁，共 864 頁(發明說明書)

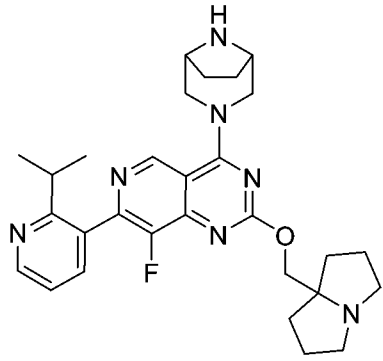
FCP-063857

【1095】 步驟C. 3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(4-異丙基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (375 mg, 704 μmol , 1.0當量) 及4-異丙基-3-(三甲基錫烷基)吡啶 (400 mg, 1.41 mmol, 2.0當量) 於甲苯 (8 mL) 中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (51.5 mg, 70.4 μmol , 0.1當量) 及BINAP (87.7 mg, 141 μmol , 0.2當量) 及CuI (40.2 mg, 211 μmol , 0.3當量)。接著，將其脫氣且用N₂吹掃3次。在105°C下攪拌反應物10小時。在完成之後，反應混合物用H₂O (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物 [水 (0.1%甲酸)/乙腈]，得到標題化合物 (100 mg, 23%產率)，紅色油；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =9.03 (s, 1H), 8.67-8.53 (m, 2H), 7.37 (d, J =5.2 Hz, 1H), 4.58 (br d, J =12.4 Hz, 2H), 4.48-4.30 (m, 2H), 4.21 (br s, 2H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.01-1.68 (m, 10H), 1.53 (s, 9H), 1.21 (d, J =6.8 Hz, 6H) LCMS [ESI, M+1]:618.3。

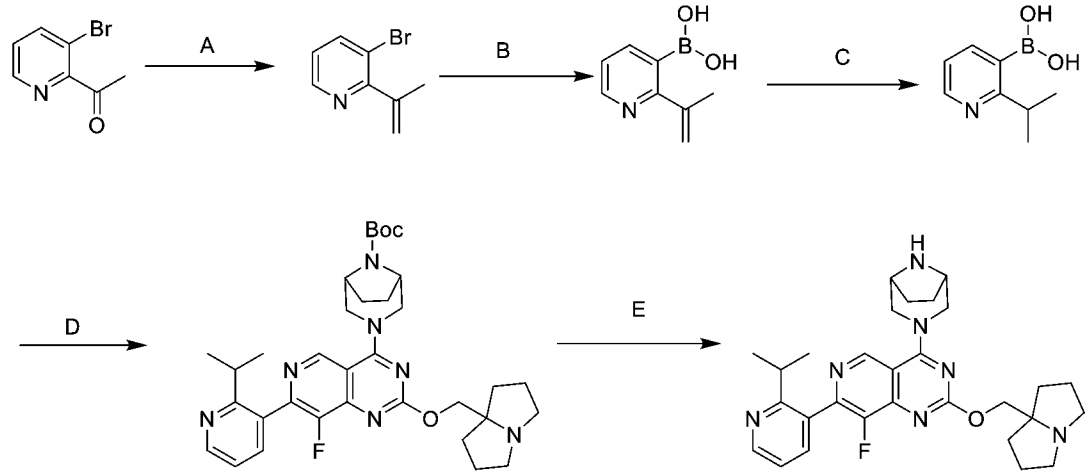
【1096】 步驟D. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(4-異丙基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下，向3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(4-異丙基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (90 mg, 146 μmol , 1.0當量) 及ACN (2 mL) 之混合物中添加HCl•二噁烷 (4 M, 2 ml, 54.9當量)。接著，將其脫氣且用N₂吹掃3次。在15°C下攪拌反應物20分鐘。在完成之後，濃縮混合物。用飽和NaHCO₃水溶液將萃取物調節至pH=8。混合物用MeOH稀釋且藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge C18 150×50 mm×10 μm ; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 16%-46%, 10 min) 純化。收集所需溶離份且在真空中

濃縮以移除CAN。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物（25.3 mg，33%產率），灰白色固體；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ=9.03 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.72-3.59 (m, 4H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 8H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.20 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。LCMS [ESI, M+1]:518.3。

實施例307



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-異丙基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1097】 步驟A. 3-溴-2-(丙-1-烯-2-基)吡啶。在0℃下，向甲基(三苯基)磷; 溴化物（2.68 g，7.50 mmol，1.5當量）、THF（15 mL）及DMF（15 mL）之混合物中添加*t*-BuOK（842 mg，7.50 mmol，1.5當量）。在20℃下攪拌混合物0.5小時。

在0°C下添加含1-(3-溴吡啶-2-基)乙酮(1 g, 5.0 mmol, 1.0當量)之THF(3 mL)。在20°C下攪拌混合物2小時。在完成之後,將反應物倒入冰水(500 mL)中且用乙酸乙酯(150 mL×6)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=15/1)純化殘餘物,得到標題化合物(0.6 g, 60%產率)。無色油;R_f=0.57(10:1, 石油醚/乙酸乙酯);¹H NMR(400 MHz, 氯仿-d)δ=8.52(dd, *J*=1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.90(dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.07(dd, *J*=4.4, 8.4 Hz, 1H), 5.47- 5.38(m, 1H), 5.30 - 5.23(m, 1H), 2.22-2.17(m, 3H)。

【1098】 步驟B. (2-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)醯酸。將3-溴-2-(丙-1-烯-2-基)吡啶(200 mg, 1.01 mmol, 1.0當量)於THF(5 mL)中之溶液脫氣且用N₂吹掃3次。在-70°C下逐滴添加*n*-Buli(2.5 M, 0.5 ml, 1.24當量)且在N₂氛圍下,在-70°C下攪拌混合物0.5小時。在-70°C下添加2-異丙氧基-4,6-二甲基-1,3,2-二氧嘧啶(208 mg, 1.21 mmol, 1.2當量)且在-70°C下攪拌混合物0.5小時。接著,在-70-15°C下攪拌混合物1小時。在0°C下逐滴添加HCl(2 M於H₂O中)(將混合物之pH值調節至2)且在0-15°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後,在低於5°C下用25% NH₃•H₂O將反應混合物之pH值調節至8-9且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆向急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈=1/0]純化萃取物,得到標題化合物(250 mg, 粗物質)。黃色固體;LCMS [ESI, M+1]: 164.1。

【1099】 步驟C. (2-異丙基吡啶-3-基)醯酸。向(2-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)醯酸(250 mg, 粗物質)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加PtO₂(50 mg)。在H₂氛圍(15 psi)下,在15°C下攪拌混合物2小時。在完成之後,過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液,得到標題化合物(210 mg, 粗物質)。淺黃色固體;LCMS [ESI, M+1]: 166.1。

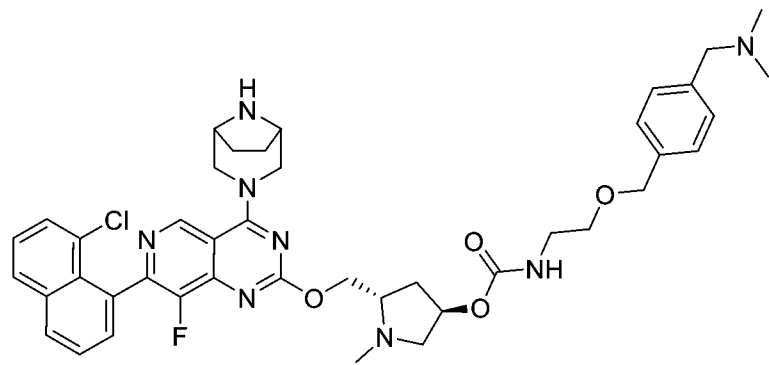
【1100】 步驟D. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-異丙基吡啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡喃

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (110 mg, 206 μmol , 1.0當量)、(2-異丙基吡啶-3-基)酮酸 (70 mg, 粗物質), K_2CO_3 (86 mg, 622 μmol , 3.02當量)、二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]磷烷 (10 mg, 21.4 μmol , 0.1當量) 於二噁烷 (1.2 mL) 及 H_2O (0.3 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。添加[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯基氧基-鈾;二環己基-[2-(2,6-二異丙氧基苯基)苯基]磷烷 (18 mg, 21.5 μmol , 0.1當量) 且在 N_2 下, 在 110°C 下攪拌混合物4小時。在完成之後, 反應混合物用乙酸乙酯 (1 mL) 及 H_2O (3 mL) 稀釋。混合物用乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 4) 萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈=13/7]純化殘餘物, 得到標題化合物 (23 mg, 17%產率)。淺黃色膠; LCMS [ESI, M+1]: 618.3。

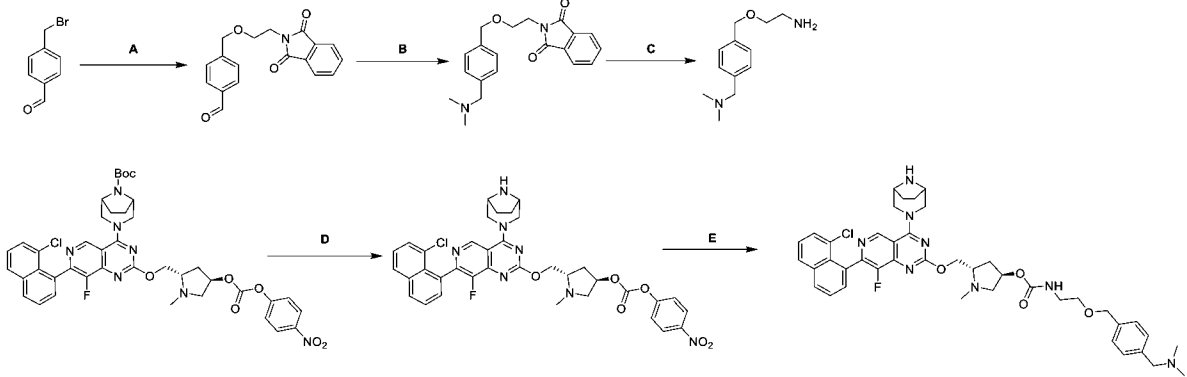
【1101】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-異丙基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在低於 10°C 下向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-異丙基吡啶-3-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (23 mg, 37.2 μmol , 1.0當量) 於ACN (1 mL) 中之溶液中逐滴添加 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷 (4 M, 1 mL)。在 10°C 下攪拌混合物1小時。在減壓下, 在 10°C 下 (不加熱) 濃縮反應混合物, 得到殘餘物。將殘餘物溶解於 MeOH (0.5 mL) 及 MeCN (1 mL) 中。用溶解於 MeCN (3 mL) 中之25% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mL) 將混合物之pH值調節至7-8。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Shim-pack C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 0% - 20%, 10 min) 純化, 得到標題化合物 (7.36 mg, 31%產率, 1.8 FA)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.19 (s, 1H), 8.68 (dd, J =1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J =1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J =4.8, 8.0 Hz, 1H), 4.79 (d,

J=13.2 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.75- 3.69 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 4H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.06 -1.95 (m, 4H), 1.25 (d, *J*=6.8 Hz, 6H); LCMS [ESI, M+1]: 518.3 。

實施例308



(2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯甲基)氧基)乙基)胺基甲酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基酯



【1102】 步驟A. 4-((2-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)乙氧基)甲基)苯甲醛。在0℃下向2-(2-羥基乙基)異吡啶啉-1,3-二酮（2.0 g，10.5 mmol，1.0當量）於THF（40 mL）中之溶液中添加NaH（836 mg，20.9 mmol，60%純度，2.0當量）且在20℃下攪拌混合物0.5小時。接著，在0℃下添加4-(溴甲基)苯甲醛（2.5 g，12.5 mmol，1.2當量）且將反應物升溫至20℃保持12小時。在完成之後，過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚:乙酸乙酯=6:1）純化殘餘物，得到標題化合物（1.31 g，40%產率）。白色固體；¹H NMR

(400 MHz, 氯仿-d) δ =9.96 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.78 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.43 (d, J =7.6 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H)。

【1103】 步驟B. 2-(2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯甲基)氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮。在0°C下向4-((2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙氧基)甲基)苯甲醛(1.31 g, 4.24 mmol, 1.0當量)於THF (20 mL)中之溶液中添加N-甲基甲胺(2 M於THF中, 3.18 ml, 1.5當量)且在20°C下攪拌混合物3小時。接著, 在0°C下添加三乙醯氧基脒氫化鈉(1.80 g, 8.47 mmol, 2.0當量)。將混合物升溫至20°C且攪拌3小時。在完成之後, 過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(水(0.1%甲酸)/乙腈)純化殘餘物, 得到標題化合物(0.63 g, 43%產率)。無色油。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =7.85 (dd, J =2.8, 5.2 Hz, 2H), 7.72 (dd, J =3.2, 5.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (t, J =6.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J =5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)。LCMS [ESI, M+1]: 339.1。

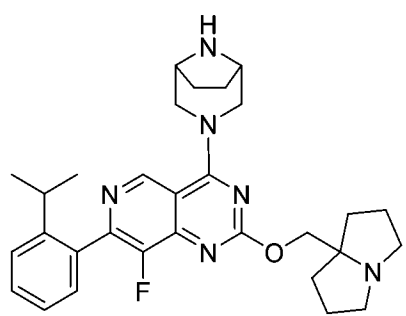
【1104】 步驟C. 2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯甲基)氧基)乙胺。向2-(2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯甲基)氧基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.63 g, 1.86 mmol, 1.0當量)於乙醇(15 mL)中之溶液中添加胼;水合物(1.10 g, 18.6 mmol, 1.07 ml, 85%純度, 10.0當量)。在80°C下攪拌混合物1小時。在完成之後, 過濾反應混合物且在減壓下濃縮濾液, 得到標題化合物(575 mg, 粗物質)。白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =7.36 - 7.27 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 3.57 (t, J =5.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.89 (t, J =5.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)。

【1105】 步驟D. (4-硝基苯基)碳酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基酯。向(1R,5S)-第三丁基-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-1-甲基-4-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二

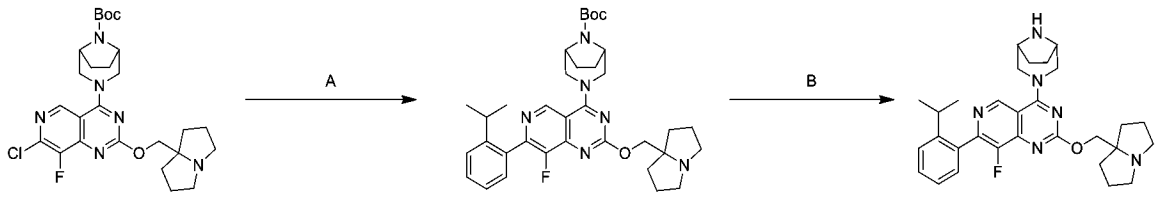
氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯（根據實施例280步驟A合成，50.0 mg，61.4 μmol ，1.0當量）於 CH_3CN （1 mL）中之溶液中添加 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷（4 M，500 μL ，32.5當量）。在 0°C 下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物直接在減壓下濃縮，得到標題化合物（57 mg，粗物質）。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 714.3。

【1106】 步驟E. (2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯甲基)氧基)乙基)胺基甲酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基酯。向(4-硝基苯基)碳酸(3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基酯（57 mg，79.8 μmol ，1.0當量）及2-((4-((二甲基胺基)甲基)苯甲基)氧基)乙胺（49.9 mg，239 μmol ，3.0當量）於DMF（1 mL）中之溶液中添加DIEA（51.6 mg，399 μmol ，69.5 μL ，5.0當量）。在 20°C 下攪拌混合物12小時。在完成之後，將混合物過濾且藉由製備型HPLC（管柱：Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm ；移動相：[水（0.1%TFA）-ACN]；B%：20%-30%，7 min）純化濾液。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物（10.5 mg，10%產率，3TFA）。黃色固體； ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.14 (s, 1H), 8.16 (dd, J =1.2, 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J =1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 5H), 5.35 (br s, 1H), 5.03 -4.89 (m, 3H), 4.80 -4.72 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.33 -4.24 (m, 4H), 4.23 -4.02 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.58 (t, J =5.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.34 (m, 3H), 3.18 (br s, 3H), 2.84 (s, 6H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 4H)；LCMS [ESI, M+1]: 783.0。

實施例309



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-異丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

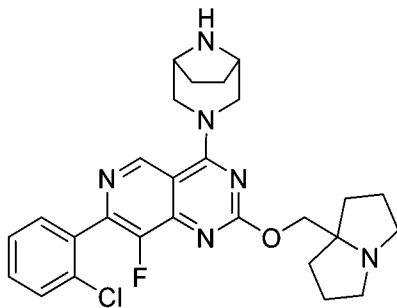


【1107】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-異丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (110 mg, 206 μmol, 1當量) 及K₃PO₄ (1.5 M於H₂O中, 0.5 ml, 3.6當量) 於THF (1.5 mL) 中之溶液中脫氣且用N₂吹掃3次, 添加2-(2-異丙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (51 mg, 310 μmol, 1.5當量) 及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (15 mg, 20.6 μmol, 0.1當量)。在N₂氛圍下, 在60℃下攪拌混合物2小時。在完成之後, 反應混合物用H₂O (2 mL) 及鹽水 (1 mL) 稀釋且用EtOAc (2 mL×4) 萃取。合併之有機層在減壓下濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析純化殘餘物[水 (FA, 0.1%) /乙腈=2/3], 得到標題化合物 (120 mg, 93%產率)。淺黃色膠; LCMS [ESI, M+1]: 617.3。

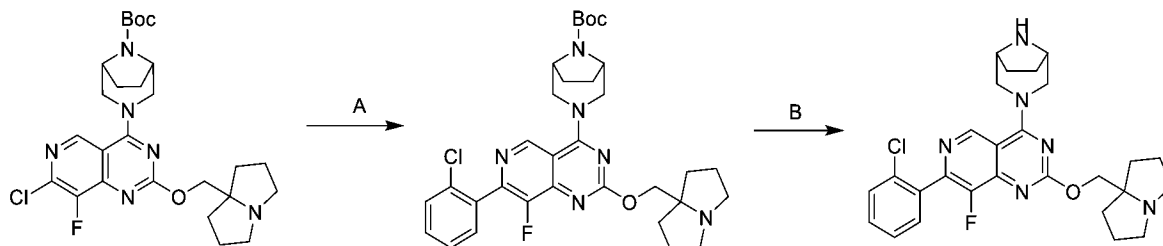
【1108】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-異丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0℃下向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-異丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(120 mg, 194 μmol,

1當量)於MeCN (4 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1 mL)。在0-15°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後,在減壓下,在室溫下(不加熱)濃縮反應混合物,得到殘餘物。將殘餘物溶解於EtOAc (5 mL)及H₂O (2 mL)中。在低於10°C下用NaHCO₃固體將混合物之pH值調節至7-8。混合物用EtOAc (5 mL×4)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Shim-pack C18 150×25×10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 11% - 31%, 9 min) 純化。收集所需溶離份且凍乾,得到標題化合物 (74.2 mg, 62%產率, 2FA)。灰白色固體; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.14 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.80 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.91 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.26-1.95 (m, 10H), 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 6H); LCMS [ESI, M+1]: 517.3。

實施例310



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘓啶

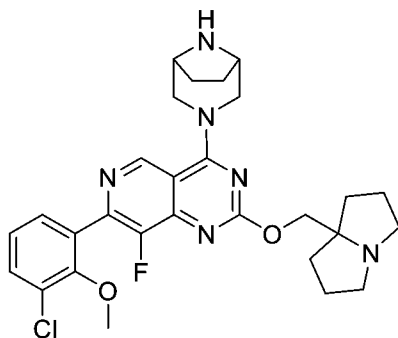


【1109】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-氯苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲

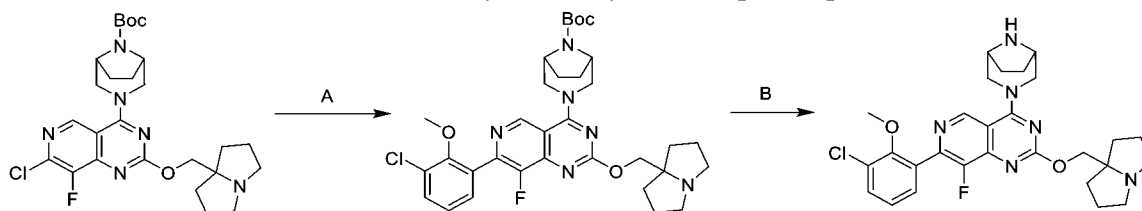
氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在25℃下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(300 mg, 562 μmol, 1.0當量)及甲苯(5 mL)之混合物中一次性添加K₃PO₄(1.5 M, 1.13 ml, 3當量)。接著,添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈣(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(61.4 mg, 84.4 μmol, 0.15當量)及(2-氯苯基)酮酸(440 mg, 2.81 μmol, 5.0當量)。懸浮液在真空中脫氣且用N₂吹掃若干次。將混合物加熱至80℃且攪拌1小時。在完成之後,過濾混合物且在真空中濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(0.1%FA條件)純化粗產物,得到標題化合物(180 mg, 49%產率, 93%純度)。黃色固體; LCMS [ESI, M+1]: 609.1。

【1110】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(7-(2-氯苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(180 mg, 295 μmol, 1當量)及ACN(0.5 mL)之混合物中添加HCl•二噁烷(0.5 mL)且在25℃下攪拌反應混合物10分鐘。在完成之後,在真空中濃縮混合物,得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Phenomenex Luna C18 150×25 mm×10 μm; 移動相: [水(0.225% FA)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 min)純化,得到標題化合物(70.1 mg, 43%產率, 1.9FA)。灰白色固體; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.15 (s, 1 H), 7.62-7.47 (m, 4H), 4.80 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.92 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.25-1.96 (m, 10H); LCMS [ESI, M+1]: 509。

實施例311



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

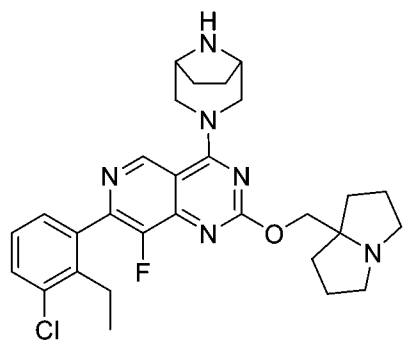


【1111】 步驟A. 第三丁基-3-(7-(3-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(100 mg, 188 μmol , 1.0當量)及 K_3PO_4 (1.5 M於 H_2O 中, 375 μL , 3.6當量)於THF (2 mL)中之溶液脫氣且用 N_2 吹掃3次, 且添加(3-氯-2-甲氧基苯基)酮酸 (52.4 mg, 281.4 μmol , 1.5當量)及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (13.6 mg, 18.7 μmol , 0.1當量)。在 N_2 氛圍下, 在 60°C 下攪拌混合物2小時。在完成之後, 反應混合物用 H_2O (5 mL)稀釋且用EA (5 mL $\times$ 3)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層, 得到殘餘物。藉由逆相急驟[水 (FA, 0.1%) /乙腈=2/3]純化萃取物, 得到標題化合物 (60 mg, 49%產率)。淺黃色膠; LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 639.2。

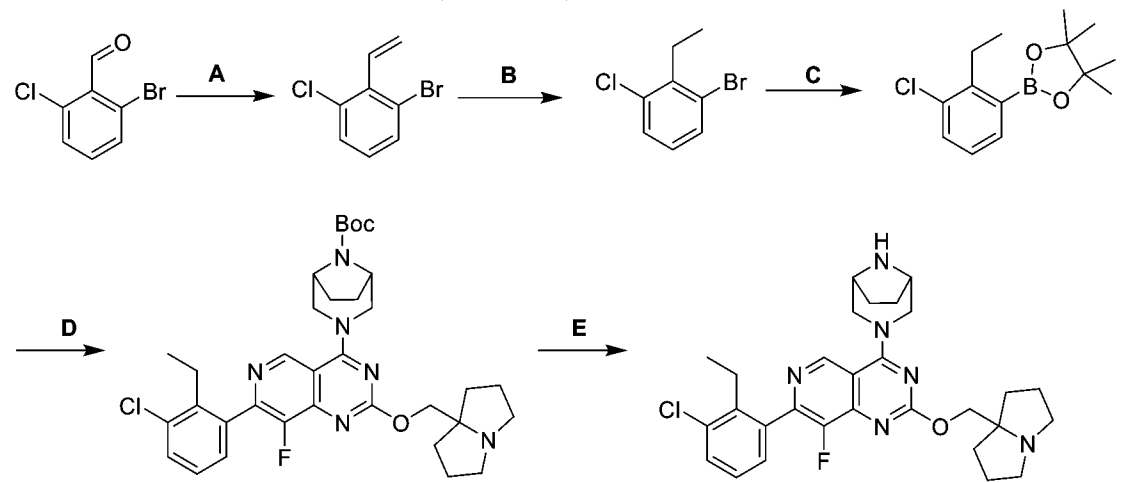
【1112】 步驟B. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在 20°C 下向第三丁基-3-(7-(3-氯-2-甲氧基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (50 mg, 78.2 μmol , 1.0當量)於

MeCN (1 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1 mL)。在20℃下攪拌混合物 1 小時。在完成之後，在減壓下在室溫下濃縮反應混合物，得到殘餘物。將殘餘物溶解於MeOH (1 mL) 中。用飽和Na₂CO₃溶液將混合物之pH值調節至7-8。藉由製備型HPLC (管柱：Shim-pack C18 150×25×10 μm；移動相：[水 (0.225% FA) -ACN]；B%：7%-27%，9 min) 純化混合物。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物 (23.8 mg，49%產率，1.7FA)。灰白色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.16 (s, 1H), 7.61 (dd, *J*=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 4.79 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.90 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.76-3.64 (m, 5H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.38-1.94 (m, 12H); LCMS [ESI, M+1]: 539.2。

實施例312



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-乙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1113】 步驟A. 1-溴-3-氯-2-乙基-苯。在0°C下，向甲基(三苯基)磷;溴化物 (895 mg, 2.51 mmol, 1.1當量) 於THF (5 mL) 中之混合物中逐滴添加t-BuOK (1 M於THF中, 2.73 ml, 1.2當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時且在10°C下攪拌10分鐘之後，添加含2-溴-6-氯-苯甲醛 (500 mg, 2.28 mmol, 1.0當量) 之THF (5 mL) 且在10°C下攪拌混合物21小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 及水 (10 mL) 稀釋且分離有機層。用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (15 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=100/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (308 mg, 59%產率)。無色油。R_f=0.8 (5:1, 石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.52 (dd, *J*=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*=11.6, 18.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J*=1.2, 9.2 Hz, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H)。

【1114】 步驟B. 1-溴-3-氯-2-乙基-苯。在N₂下向1-溴-3-氯-2-乙基-苯 (308 mg, 1.42 mmol, 1.0當量) 於乙酸乙酯 (10 mL) 中之溶液中添加PtO₂ (40 mg)。懸浮液在真空中脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂ (15 psi) 下，在10°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物經矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到標題化合物 (240 mg, 65%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。綠色油。R_f=0.95 (0:1, 乙酸乙酯/石油醚)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.46 (dd, *J*=0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.98 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.00 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

【1115】 步驟C. 2-(3-氯-2-乙基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向1-溴-3-氯-2-乙基-苯 (240 mg, 1.09 mmol, 1.0當量) 及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (553 mg, 2.18 mmol, 2.0當量) 於二噁烷 (5 mL) 中之混合物中添加KOAc (321 mg, 3.27 mmol, 3.0當量)。將混合物脫氣且接著在N₂下添加Pd(dppf)Cl₂ (79.8 mg, 109 μmol, 0.10當量)。在

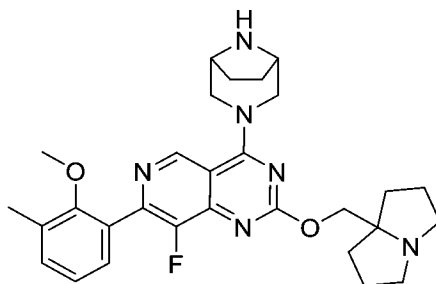
N₂下，在110℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯（8 mL）及水（8 mL）稀釋且接著分離。用乙酸乙酯（8 mL）萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水（10 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（175 mg，58%產率）。棕色油。R_f=0.6（10:1，石油醚/乙酸乙酯）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃-d）δ=7.68-7.64 (m, 1H), 7.41 (dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.08 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.17 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

【1116】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-乙基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（120 mg，225 μmol，1.0當量）及2-(3-氯-2-乙基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（120 mg，450 μmol，2.0當量）於THF（3 mL）中之混合物中添加K₃PO₄（1.5 M於水中，450 μL，3.0當量）。將混合物脫氣且接著添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽（16.40 mg，22.51 μmol，0.1當量）。在N₂下，在60℃下攪拌混合物1小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（96 mg，66%產率）。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 637.2。

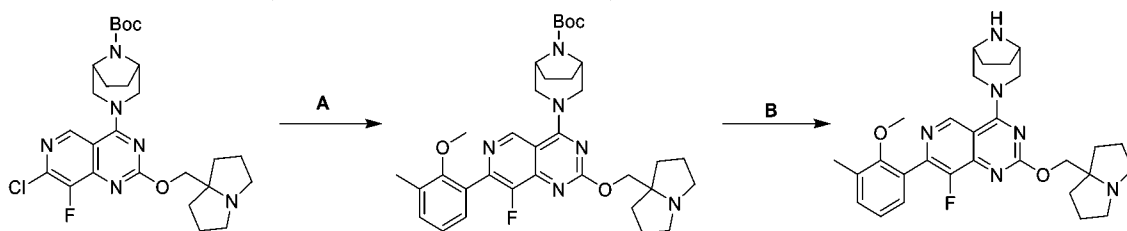
【1117】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-乙基苯基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在10℃下向(1R,5S)-3-(7-(3-氯-2-乙基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（60.0 mg，94.2 μmol，1.0當量）及MeCN（0.5 mL）之混合物中添加HCl•二噁烷（4 M，1 ml，42當量）。在10℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，在真空中濃縮混合物。殘

餘物藉由製備型HPLC(管柱: Shim-pack C18 150×25×10 μm; 移動相: [水(0.225% FA) -ACN]; B %: 13% - 33%, 9分鐘) 純化, 得到標題化合物(12.5 mg, 22% 產率, 1.5 FA)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.15 (s, 1H), 7.55 (dd, *J*=0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 4.81 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.94 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 6H), 1.05 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。LCMS [ESI, *M*/*z*+1, *M*+1]: 269.4, 537.1。

實施例313



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

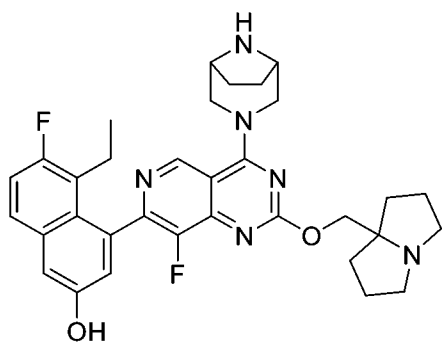


【1118】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(150 mg, 281 μmol, 1.00 當量)、(2-甲氧基-3-甲基-苯基)酮酸(142 mg, 855 μmol, 3.04 當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈣(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(41.0 mg, 56.3 μmol,

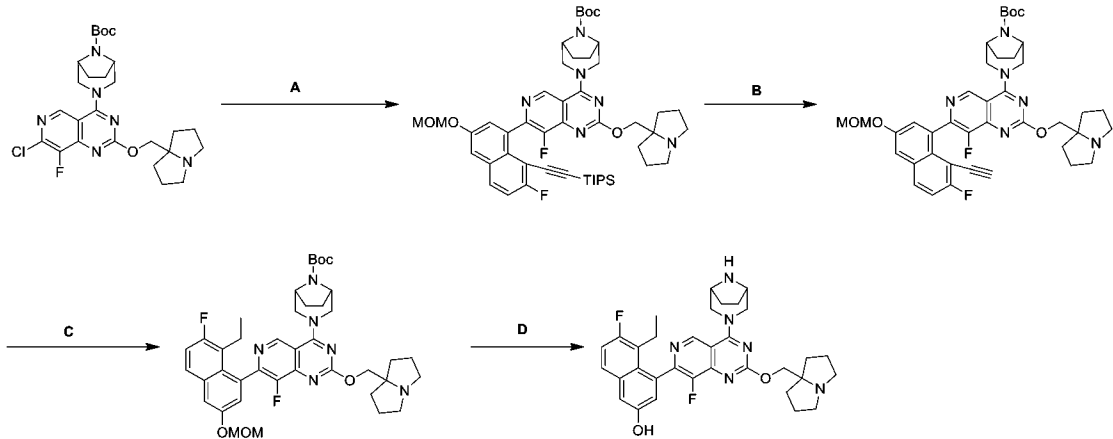
0.20當量)及 K_3PO_4 (1.50 M, 500 μ L, 2.67當量)於THF (2.0 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次且接著在 N_2 氛圍下,在60°C下攪拌混合物2小時。在完成之後,反應混合物用 H_2O (5.0 mL)稀釋且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10 mL)萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (30 mL)洗滌,經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[C18, 含0.1% FA之水, 0-50% MeCN]純化殘餘物,得到標題化合物 (120 mg, 69%產率)。白色固體; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ =9.02 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.56 (br d, J =12.4 Hz, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 4H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.53 (s, 9H); LCMS [ESI, M+1]: 619.3。

【1119】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-7-(2-甲氧基-3-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 162 μ mol, 1.00當量)於MeCN (2.0 mL)中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 1.0 mL)。在0°C下攪拌混合物15分鐘。在完成之後,反應混合物用 H_2O (5 mL)稀釋且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 5 mL)萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (10 mL)洗滌,經 Na_2SO_4 脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Shim-pack C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 7%-27%, 9 min)純化且凍乾,得到標題化合物 (53.4 mg, 54%產率, 1.9FA)。灰白色固體; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ =9.14 (s, 1H), 7.38 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.19 (t, J =7.6 Hz, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.91 (d, J =13.2 Hz, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H), 2.14-1.96 (m, 6H); LCMS [ESI, M+1]: 519.2。

實施例314



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇



【1120】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（150 mg，281 μ mol，1.0當量）、((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷（188 mg，367 μ mol，1.3當量）及K₃PO₄（1.5 M於水中，563 μ L，3.0當量）於THF（2 mL）中之混合物中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈮(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽（20.5 mg，28.1 μ mol，0.1當量）且將混合物脫氣且在60℃下攪拌2小時。在完成之後，混合物用EA（10 mL）及水（5 mL）稀釋且用EA（10 mL）萃取。合併之

有機相用鹽水（10 mL）洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈]純化殘餘物，得到標題化合物（185 mg，74%產率）。黃色固體；LCMS [ESI, M+1]: 883.5。

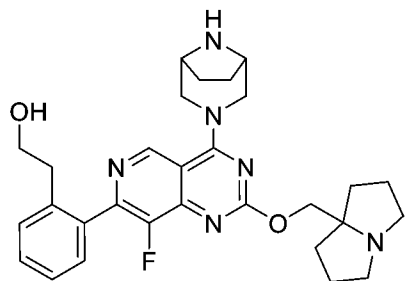
【1121】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（185 mg，209 μ mol，1.0當量）於DMF（3 mL）中之溶液中添加CsF（318 mg，2.09 mmol，10當量）且在20℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，過濾反應混合物且濾液藉由逆相急驟層析[水（FA 0.1%）/乙腈]純化，得到標題化合物（135 mg，88%產率）。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 727.4。

【1122】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（130 mg，179 μ mol，1.0當量）於MeOH（3 mL）中之溶液中添加Pd/C（26.0 mg，10%純度）。懸浮液在真空中脫氣且用H₂吹掃若干次。在H₂（15 psi）下，在15℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，過濾混合物且濃縮，得到標題化合物（110 mg，82%產率）。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 731.4。

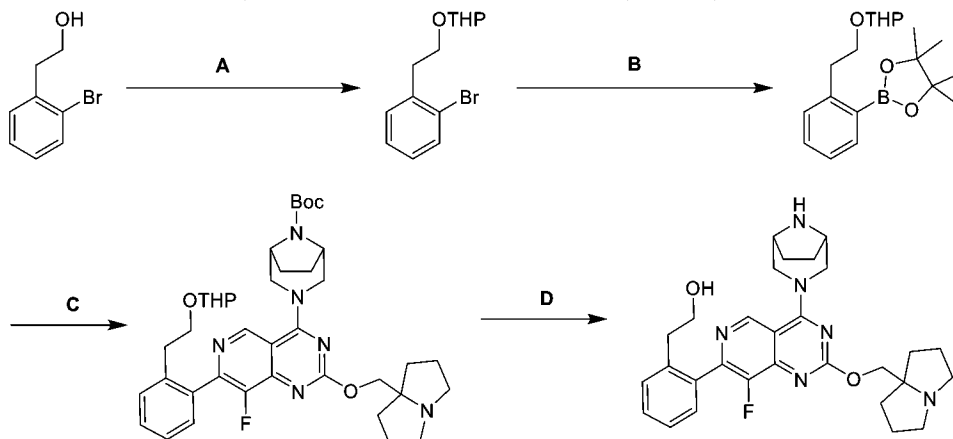
【1123】 步驟D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基-6-氟萘-2-醇。在0℃下向(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-

7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (105 mg, 144 μmol, 1.0當量) 於ACN (1 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 2 mL) 且在0℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在20℃下濃縮混合物, 得到殘餘物。用飽和NaHCO₃溶液將萃取物之pH值調節至約8。藉由製備型HPLC (管柱: Shim-pack C18 150×25×10 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 13% - 33%, 10 min) 純化混合物, 得到標題化合物 (47.65 mg, 51%產率)。灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.14 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.26 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.86 -4.74 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.06 (br d, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.29 -1.95 (m, 11H), 0.79 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。LCMS [ESI, M+1]: 587.4。

實施例315



2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯基)乙醇



【1124】 步驟A. 2-(2-溴苯乙氧基)四氫-2H-哌喃。在0℃下，向2-(2-溴苯基)乙醇（2 g，9.95 mmol，1當量）、TsOH·H₂O（94.6 mg，497 μmol，0.05當量）於二氯甲烷（40 mL）中之溶液中逐滴添加DHP（1.26 g，14.9 mmol，1.5當量）。在15℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，反應混合物用H₂O（30 mL）及飽和NaHCO₃水溶液（5 mL）稀釋。分離二氯甲烷層，經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1）純化殘餘物，得到標題化合物（2.4 g，84%產率）。無色油；R_f=0.71（3:1，石油醚/乙酸乙酯）；¹H NMR（400 MHz，氯仿-d）δ=7.54（dd，*J*=1.2，8.0 Hz，1H），7.32 - 7.29（m，1H），7.24（dt，*J*=1.2，7.6 Hz，1H），7.08（td，*J*=1.6，7.6 Hz，1H），4.62（t，*J*=3.2 Hz，1H），3.96（dt，*J*=7.2，9.8 Hz，1H），3.85- 3.70（m，1H），3.66（dt，*J*=7.2，9.8 Hz，1H），3.52 - 3.45（m，1H），3.07（t，*J*=7.2 Hz，2H），1.86 -1.62（m，3H），1.57-1.49（m，3H）。

【1125】 步驟B. 4,4,5,5-四甲基-2-(2-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷。將2-(2-溴苯乙氧基)四氫-2H-哌喃（1 g，3.51 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.34 g，5.26 mmol，1.5當量）及AcOK（860 mg，8.76 mmol，2.5當量）於二噁烷（25 mL）中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。添加Pd(dppf)Cl₂（154 mg，210 μmol，0.06當量）。在N₂下，在105℃下攪拌混合物3小時。在完成之後，反應混合物用H₂O（100 mL）稀釋且用乙酸乙酯（15 mL×3）萃取。合併之有機層在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水（FA，0.1%）/乙腈=1/9]純化殘餘物，得到標題化合物（1 g，85%產率）。深棕色液體；¹H NMR（400 MHz，氯仿-d）δ=7.82 - 7.75（m，1H），7.38 - 7.34（m，1H），7.27 - 7.23（m，1H），7.22-7.19（m，1H），4.63 -4.59（m，1H），4.00 - 3.87（m，1H），3.78 - 3.72（m，1H），3.67 - 3.57（m，1H），3.48 - 3.41（m，1H），3.25-3.17（m，2H），1.84-1.60（m，3H），1.55-1.44（m，3H），1.35（s，12H）。

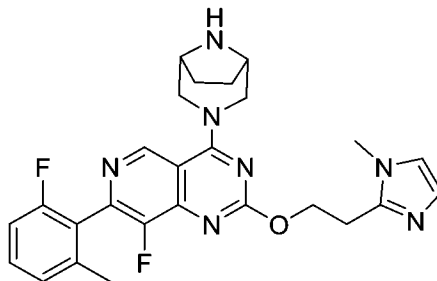
【1126】 步驟C. (1R,5R)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-(2-

((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(150 mg, 281 μmol , 1.0當量)及 K_3PO_4 (1.5 M於 H_2O 中, 0.6 ml, 3.20當量)於THF(2.4 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。添加[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽(21 mg, 28.8 μmol , 0.1當量)及4,4,5,5-四甲基-2-(2-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷(150 mg, 451 μmol , 1.60當量)。在 N_2 下, 在 65°C 下攪拌混合物2.5小時。在完成之後, 反應混合物用 H_2O (2 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2 mL $\times$ 4)萃取。在減壓下濃縮合併之有機層, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈=1/1]純化殘餘物, 得到標題化合物(140 mg, 65%產率)。淺黃色發泡體; LCMS [ESI, M+1]: 703.4。

【1127】 步驟D. 2-(2-(4-((1R,5R)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯基)乙醇。在 10°C 下向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(80 mg, 114 μmol , 1.0當量)於MeCN(2 mL)中之溶液中逐滴添加 $\text{HCl}\cdot$ 二噁烷(4 M, 4 ml, 140當量)。在 10°C 下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 在減壓下, 在 10°C 下(不加熱)濃縮反應混合物, 得到殘餘物。將殘餘物溶解於MeOH(0.5 mL)及MeCN(1 mL)中。用25% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.1 mL溶解於MeCN(3 mL)中)將混合物之pH值調節至7-8。藉由製備型HPLC(管柱: Shim-pack C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; 移動相: [水(0.225% FA)-ACN]; B%: 2%-22%, 10 min)純化混合物, 得到標題化合物(13.3 mg, 19%產率, 1.8FA)。黃色固體; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.14 (s, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 4.79 (d, J =13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.90 (d, J =13.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 4H), 2.82 (t, J =6.4

Hz, 2H), 2.36 -1.89 (m, 14H); LCMS [ESI, M+1]: 519.3 。

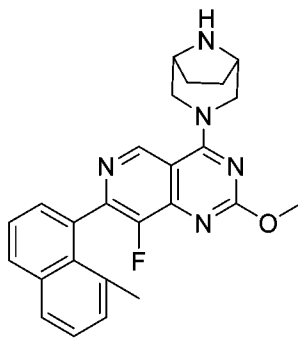
實施例316



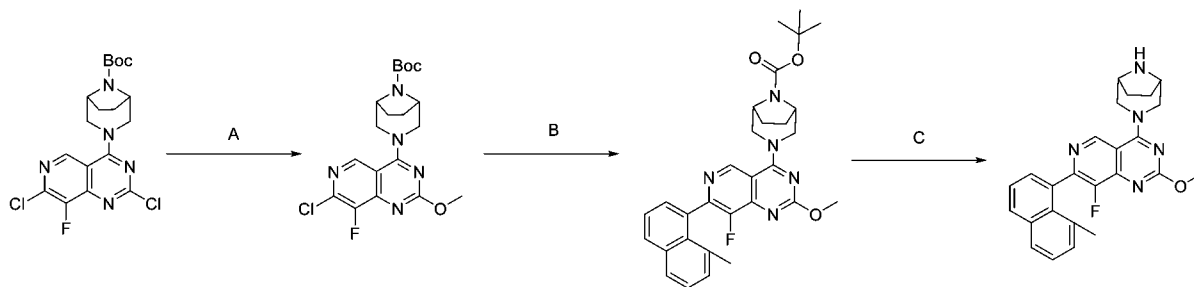
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲基苯基)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘓啶

【1128】 在步驟H中用(2-氟-6-甲基苯基)酮酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟H-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲基苯基)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘓啶 (12 mg, 71%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 492.2 (M+H)。

實施例317



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基-7-(8-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘓啶



【1129】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下向(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.20 g, 0.47 mmol)於無水THF(20 mL)中之溶液中添加NaOMe(0.20 ml, 0.47 mmol)。在攪拌30分鐘之後，將混合物分配於飽和NH₄Cl(75 mL)與EtOAc(30 mL)之間且用萃取EtOAc(2×30 mL)水層。合併之有機相用鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且在真空中濃縮。用10-60% EtOAc/己烷溶離藉由管柱層析純化萃取物，得到呈白色粉末狀之(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.18 g, 90%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 424.1 (M+H)。

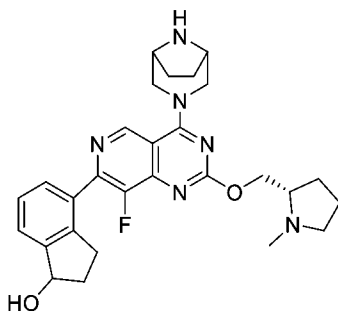
【1130】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-2-甲氧基-7-(8-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(0.17 g, 0.62 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.18 g, 0.42 mmol)及含2 M K₂CO₃之水(0.65 ml, 1.3 mmol)及Pd(PPh₃)₄(48 mg, 0.042 mmol)於二噁烷(4 mL)中之溶液中用氬氣充氣且在85°C下加熱隔夜。再添加4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(50 mg)及Pd(PPh₃)₄(15 mg)且將反應物加熱至85°C保持3小時。混合物用水(60 mL)稀釋且用EtOAc(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經脫水硫酸鈉，過濾且在真空中濃縮。用0-35% EtOAc/己烷溶離藉由管柱層析純化萃取物，得到呈黃色發泡體狀之(1R,5S)-3-(8-氟-2-甲氧基-7-(8-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二

第614頁，共 864 頁(發明說明書)

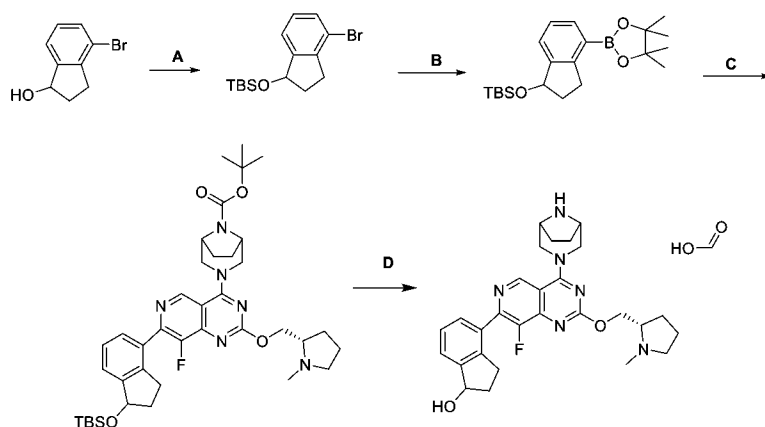
氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(44 mg, 20%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 530.2 (M+H)。

【1131】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基-7-(8-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘓啶。向0°C的(1R,5S)-3-(8-氟-2-甲氧基-7-(8-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘓啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(44 mg, 0.084 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加TFA(0.15 ml, 1.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物4.5小時。將溶液倒入飽和碳酸氫鹽(20 mL)及EtOAc(15 mL)之混合物中。水層用EtOAc(2×15 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鹽(15 mL)、鹽水(15 mL)洗滌,經硫酸鈉脫水且在真空中濃縮。用0-20% MeOH/DCM溶離藉由管柱層析純化萃取物,得到呈黃色發泡體狀之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基-7-(8-甲基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘓啶(33 mg, 90%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 430.2 (M+H)。

實施例318



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘓啶-7-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-醇



【1132】 步驟A. ((4-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷。在 N_2 下向4-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-醇 (1.0 g, 4.7 mmol) 及咪唑 (0.42 g, 6.1 mmol) 於DMF (12 mL) 中之溶液中添加TBS-Cl (0.85 g, 5.6 mmol)。在室溫下攪拌溶液2小時。混合物用乙酸乙酯(30 mL)淬滅且用水(20 mL $\times$ 2)洗滌，脫水(Na_2SO_4)且濃縮至乾燥。用乙酸乙酯/己烷(0-20%)溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈無色油狀之標題化合物 (1.5 g, 95%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 5.30 (m, 1H), 3.13 (m, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H)。

【1133】 步驟B. 第三丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基)矽烷。在 $-70^\circ C$ 下向((4-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (0.28 g, 0.86 mmol) 於THF (20 mL) 中之溶液中添加正丁基鋰 (0.51 ml, 1.3 mmol)。在 $-70^\circ C$ 下攪拌反應物0.5小時，接著添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (0.26 ml, 1.3 mmol)。將反應混合物升溫至室溫，用 NH_4Cl (飽和)淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機溶液脫水(Na_2SO_4)，濃縮且用乙酸乙酯/己烷(0-30%)溶離藉由急驟層析純化，得到呈無色油狀之標題化合物 (0.23 g, 72%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1 H), 5.30-5.16 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2=3.00-2.72 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.32 (s, 12 H), 0.94 (s,

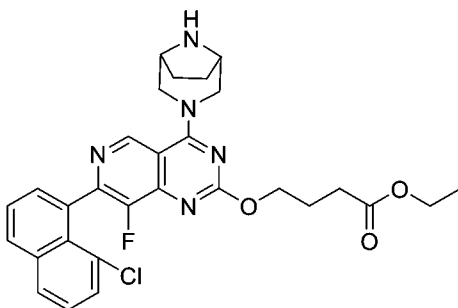
9H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H)。

【1134】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向具有攪拌棒之小瓶中添加(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟A-G合成）（50 mg，0.10 mmol）、第三丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基)矽烷（55 mg，0.15 mmol）及Pd(PPh₃)₄（11 mg，0.010 mmol）。小瓶用沖洗N₂且用隔片密封。在N₂下向小瓶中添加Na₂CO₃（2.0 M，0.15 ml，0.30 mmol）及二噁烷（1 mL）。混合物在100°C下加熱1.5小時，冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份，用NaHCO₃（飽和）鹼化且用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯萃取物用水洗滌且用鹽水洗滌且脫水（Na₂SO₄）。濃縮溶液，得到呈白色固體狀之標題化合物（17 mg，24%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 719.3 (M+H)。

【1135】 步驟D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-醇甲酸酯。向(1R,5S)-3-(7-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（17 mg，0.024 mmol）於DCM（1.2 mL）中之溶液中添加TFA（0.3 mL）。在室溫下攪拌混合物1小時且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於二噁烷（1 mL）中且在室溫下用氫氧化銨（0.5 mL）處理15分鐘。濃縮混合物至乾燥且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1%甲酸））純化。合併所需溶離份且濃縮至乾燥，得到雙甲酸鹽形式之標題產物（10 mg，84%）

呈。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 505.3 (M+H)。

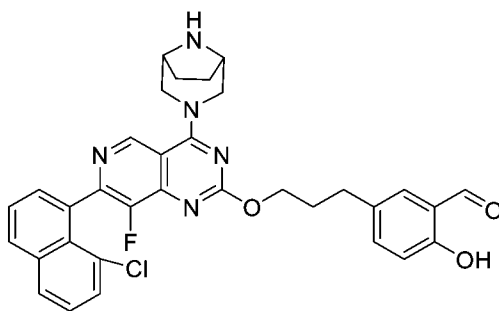
實施例319



4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丁酸乙酯

【1136】 在步驟H中用4-羥基丁酸乙酯代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇，根據實施例29步驟H及I合成，得到標題產物（2.2 mg，14%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 550.2 (M+H)。

實施例320



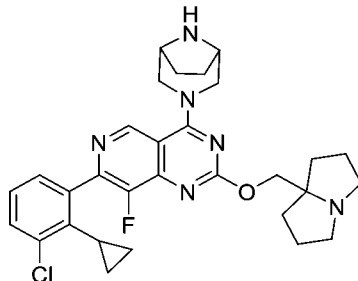
5-(3-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙基)-2-羥基苯甲醛

【1137】 用2-羥基-5-(3-羥基丙基)苯甲醛代替2-羥基-5-(2-羥基乙基)-苯甲醛，根據實施例合成62，得到標題產物（4.6 mg，15%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 598.2 (M+H)。

基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇，根據實施例3步驟A-G合成)(30 mg, 0.059 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(7-甲基萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷(24 mg, 0.089 mmol)、Na₂CO₃ (2.0 M, 0.90 ml, 0.18 mmol)及二噁烷(2 mL)之混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0.012 mmol)。混合物用N₂充氣且在95°C下加熱20小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA))純化。合併所需溶離份，鹼化且用DCM萃取。將合併之萃取物脫水(Na₂SO₄)且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(19 mg, 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 613.4 (M+H)。

【1140】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(7-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-甲基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(19 mg, 0.031 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液中添加TFA(0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時且濃縮至乾燥。殘餘物用NH₃.H₂O中和且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-90% CH₃CN/H₂O (具有0.2% NH₄.HCO₃))純化。合併所需溶離份且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(15 mg, 94%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 513.3 (M+H)。

實施例322



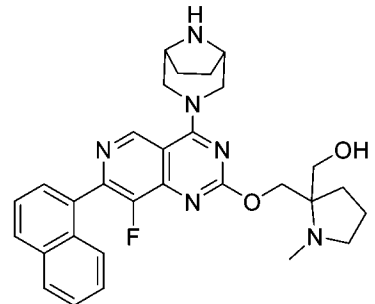
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-環丙基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1141】 根據實施例196，在步驟B中用2-(3-氯-2-環丙基苯基)-4,4,5,5-四

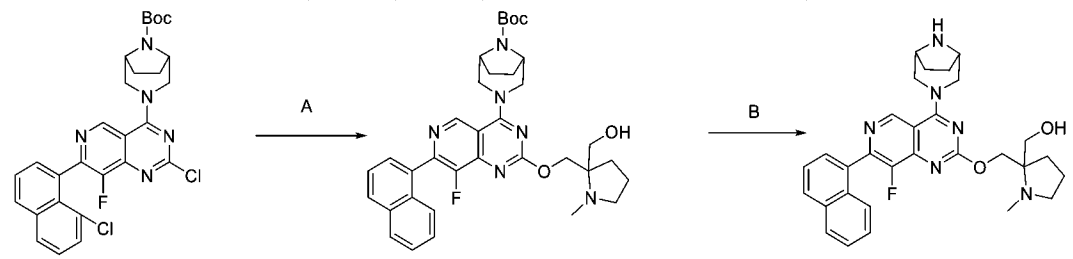
第620頁，共 864 頁(發明說明書)

甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-酮酸來合成，得到4-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(3-氯-2-環丙基苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (3.8 mg ， 21%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.3 (M+H) 。

實施例323



(2-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇

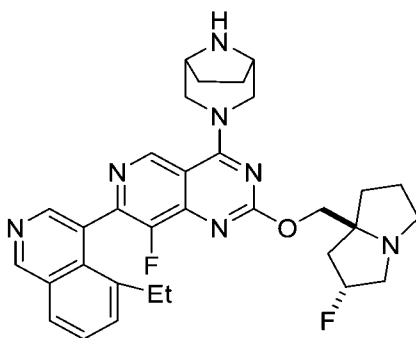


【1142】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯:在室溫下在氮氣下向經攪拌之(1-甲基吡咯啉-2,2-二基)二甲醇鹽酸鹽(0.25 g ， 1.4 mmol) 、 (1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.17 g ， 0.308 mmol) 及BINAP (38 mg ， 0.061 mmol) 於甲苯 (1.5 mL) 中之溶液中添加Cs₂CO₃ (300 mg ， 0.93 mmol) 。反應混合物用氬氣充氣五分鐘。添加乙酸鈣(II) (7 mg ， 0.03 mmol) 且在110℃下加熱反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫，添加水且水層用乙酸乙酯萃取兩次。合

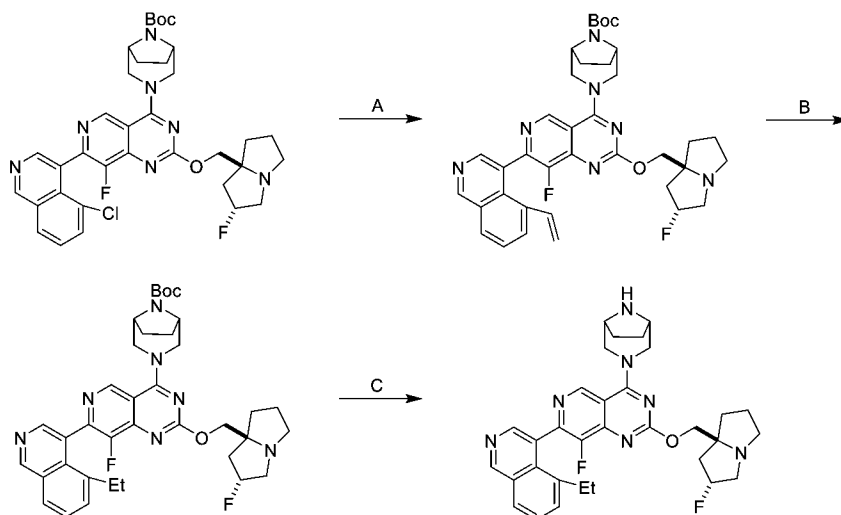
併之有機層經脫水硫酸鎂，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱（0至100% MeOH/DCM）純化萃取物，得到粗產物（37 mg，19%）。

【1143】 步驟B. (2-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯): 用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-(羥基甲基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例2步驟I合成，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題產物（1.1 mg，3%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H)。

實施例324



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-乙基異喹啉-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）



【1144】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）：將3-(7-(5-氯異喹啉-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（根據實施例203步驟A,合成，65 mg，0.096 mmol）、乙炔基三氟硼酸鉀（39 mg，0.290 mmol）、CsF（66 mg，0.430 mmol）及肆(三苯基膦)鈀(0)（11 mg，0.010 mmol）懸浮於1,4-二噁烷（4 mL）及水（0.7 mL）之混合物中。在用氬氣脫氣之後，將密封之小瓶加熱至95℃保持18小時。反應混合物經矽藻土過濾，濃縮濾液且藉由製備型HPLC（5-95% MeCN/H₂O + 0.1% TFA，在15分鐘內）純化萃取物。將所需溶離份分配於DCM與飽和NaHCO₃水溶液之間。分離有機物，經MgSO₄脫水且濃縮，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（26 mg，41%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 670.3 (M+H)。

【1145】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(5-乙基異喹啉-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）：將(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-乙炔基異喹啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環

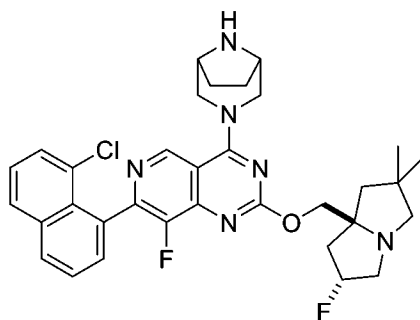
第623頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（26 mg，0.039 mmol）溶解於乙醇（1 mL）中。用氫氣將溶液脫氣且添加10% Pd(OH)₂/C（10 mg，0.007 mmol），且用氫氣沖洗小瓶。在氫氣氛圍下攪拌反應物1小時，混合物經矽藻土過濾且濃縮濾液，得到(1R,5S)-3-(7-(5-乙基異喹啉-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（26 mg，100%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 672.3 (M+H)。

【1146】 步驟C. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-乙基異喹啉-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）：用(1R,5S)-3-(7-(5-乙基異喹啉-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-乙基異喹啉-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）（5 mg，24%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 572.3 (M+H)。

實施例325

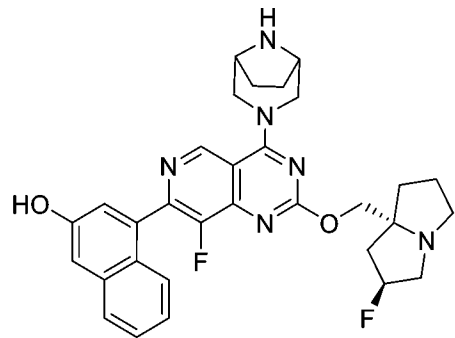


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((6-氟-2,2-二甲

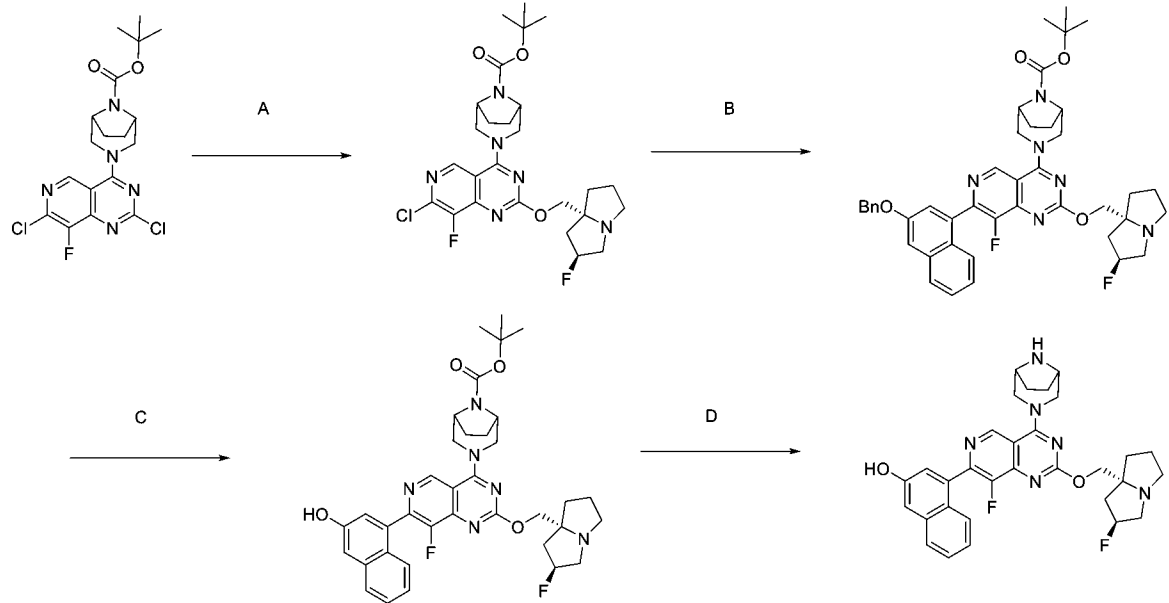
基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

【1147】 用((6S,7aR)-6-氟-2,2-二甲基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇鹽酸鹽（反式外消旋體）代替(2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（反式外消旋體），根據實施例219步驟E及F合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((6-氟-2,2-二甲基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙鹽酸鹽（外消旋，反式）(25 mg，0.037 mmol，100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 605.2 (M+H)。

實施例326



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇



【1148】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-

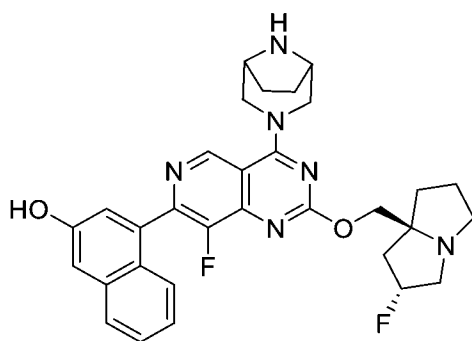
7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，用((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇 (74 mg, 0.47 mmol) 及碳酸鉀 (0.23 g, 0.70 mmol) 處理(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.10 g, 0.23 mmol) 於1,4-二噁烷 (3 mL) 中之混合物。在95°C下攪拌混合物隔夜。混合物用水 (60 mL) 稀釋且用EtOAc (3×20 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經脫水硫酸鈉，過濾且在真空中濃縮。用10-100% EtOAc/己烷溶離藉由管柱層析純化萃取物，得到呈白色固體狀之 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (67 mg, 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 551.2 (M+H)。

【1149】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在二噁烷 (1.5 mL) 中合併(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (67 mg, 0.122 mmol)、2-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (0.13 g, 0.37 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (3.2 mg, 0.012 mmol) 及K₂CO₃ (0.19 ml, 0.36 mmol) 且用氫氣吹掃。在密封管中將混合物加熱至100°C隔夜。將經冷卻之混合物分配於水 (30 mL) 與EtOAc (20 mL) 之間且用萃取EtOAc (2×15 mL) 水層。合併之有機相用鹽水 (20 mL) 洗滌，經脫水硫酸鈉，過濾且在真空中濃縮。用50-100% EtOAc/己烷溶離藉由管柱層析純化萃取物，得到呈橙色發泡體狀之 (1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (72 mg, 79%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 749.3 (M+H)。

【1150】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將經攪拌之 (1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (72 mg, 0.097 mmol) 及鈀/碳, 5%, Degussa 型 (40 mg, 0.38 mmol) 於甲醇 (0.5 mL) 中之混合物脫氣且在H₂氛圍下攪拌5小時。再添加鈀/碳, 5%, Degussa型 (40 mg, 0.38 mmol) 及THF (0.5 mL) 且在H₂氛圍下攪拌反應物2小時。反應物經矽藻土過濾且矽藻土用MeOH洗滌。合併之濾液在真空中濃縮。萃取物用5-95% MeCN/水溶離藉由逆相急驟層析純化, 得到呈黃色片狀之 (1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (19 mg, 30%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 659.3 (M+H)。

【1151】 步驟D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇二鹽酸鹽。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.19 g, 0.029 mmol) 於DCM (0.5 mL) 中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷 (0.5 ml, 2.00 mmol)。在1小時之後, 再向反應物中添加HCl (100 µl)。在室溫下攪拌90分鐘之後, 在真空中濃縮反應物。固體用乙醚濕磨且過濾, 得到呈黃色粉末狀之4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇二鹽酸鹽 (10 mg, 58%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.2 (M+H)。

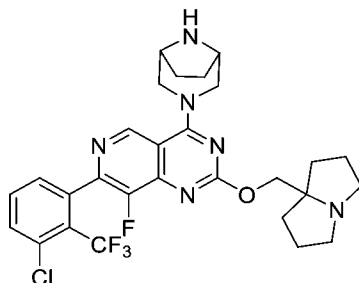
實施例327



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇

【1152】 在步驟A中用((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇代替((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇（外消旋，反式），根據實施例326步驟A-D合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇二鹽酸鹽（18 mg，69%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.3 (M+H)。

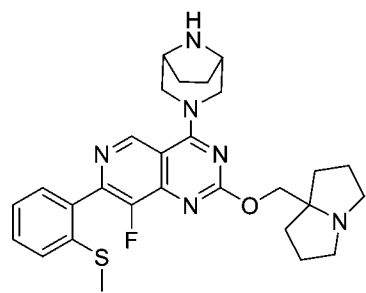
實施例328



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1153】 根據實施例196，在步驟B中用2-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-酮酸來合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-(三氟甲基)苯基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(12 mg，68%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.2 (M+H)。

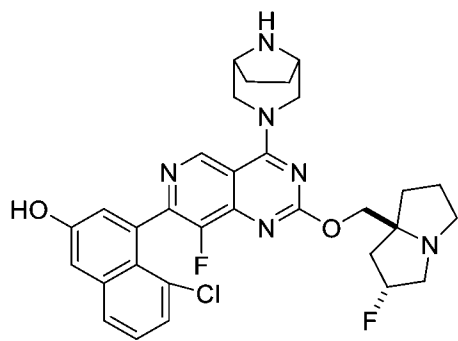
實施例329



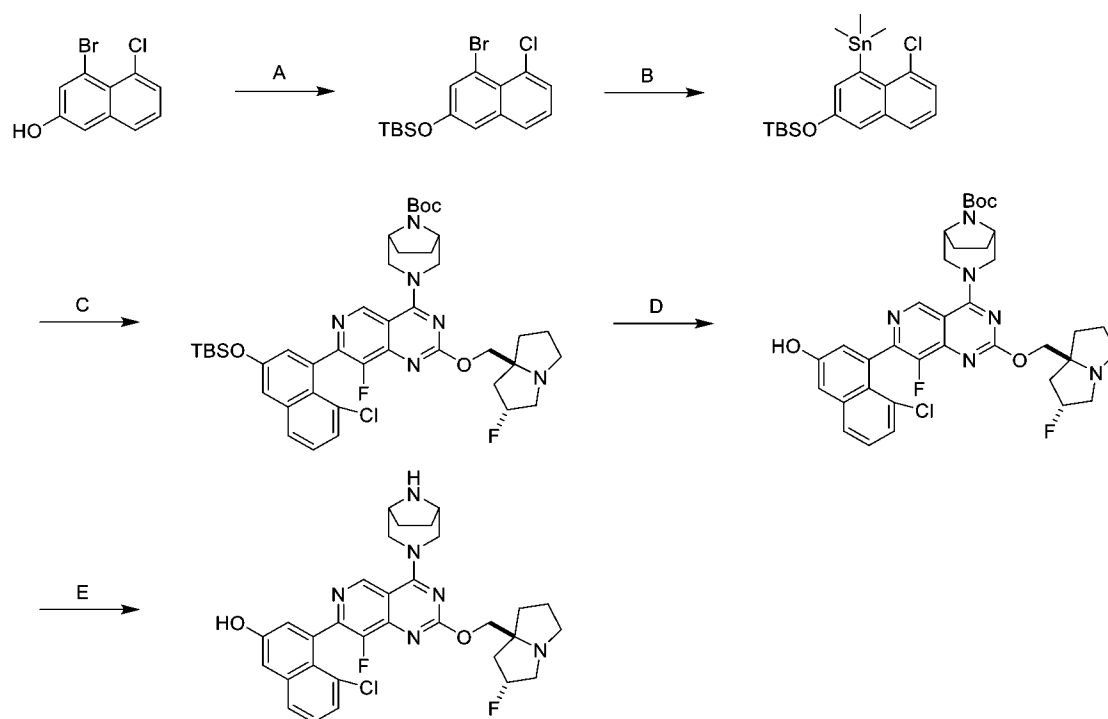
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-(甲硫基)苯基)-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1154】 根據實施例196，在步驟B中用2-(甲硫基)苯基醱酸代替2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-醱酸來合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-(甲硫基)苯基)-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（22 mg，24%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 521.3 (M+H)。

實施例330



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇（外消旋，反式）



【1155】 步驟A. ((4-溴-5-氯萘-2-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷。將咪唑（271 mg，3.98 mmol）及第三丁基二甲基氯矽烷（0.24 g，1.6 mmol）添加至4-溴-5-氯萘-2-醇（根據實施例36步驟A-C合成，0.41 g，1.6 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中。攪拌反應物 30分鐘且用水淬滅。分離有機物且用1 N HCl水溶液及飽和NaHCO₃水溶液洗滌。有機物經MgSO₄脫水且濃縮。藉由急驟層析純化萃取物（RediSep Gold 24g管柱，0-5% EtOAc/己烷），得到((4-溴-5-氯萘-2-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷（0.48 g，82%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)。

【1156】 步驟B. 第三丁基((5-氯-4-(三甲基錫烷基)萘-2-基)氧基)二甲基矽烷。將((4-溴-5-氯萘-2-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷（0.48 g，1.3 mmol）及六甲基二錫（1.4 ml，6.5 mmol）溶解於甲苯（8 mL）中。將混合物脫氣且用氬氣吹掃，添加肆(三苯基膦)Pd(0) (0.15 g，0.13 mmol) 且將混合物脫氣且用氬氣吹掃。密封反應物且加熱至110°C保持16小時。經冷卻之混合物經矽藻土過濾 且濃縮。藉由急驟層析純化萃取物（RediSep Gold 40g管柱，0-5% EtOAc/己烷），

得到第三丁基((5-氯-4-(三甲基錫烷基)萘-2-基)氧基)二甲基矽烷(0.50 mg, 84%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.48-0.34 (m, 9H), 0.26 (s, 6H)。

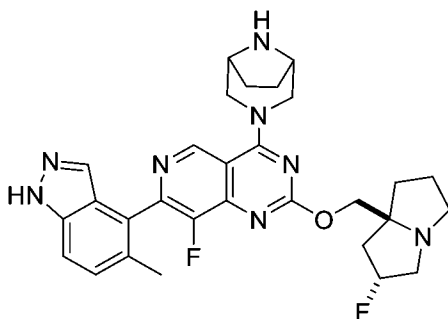
【1157】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)。用第三丁基((5-氯-4-(三甲基錫烷基)萘-2-基)氧基)二甲基矽烷代替5-氯-4-(三甲基錫烷基)異喹啉, 根據實施例33步驟B合成, 得到(1R,5S)-3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)(26 mg, 35%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 808.3 ($M+H$)。

【1158】 步驟D. 3-(7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)。將(1R,5S)-3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)(20 mg, 0.025 mmol)溶解於THF (1.5 mL)中。添加氟化四正丁基銨(0.12 ml, 0.12 mmol)之1 N THF溶液且攪拌反應物30分鐘。反應物用水淬滅且用EtOAc萃取3次。合併之有機物經 MgSO_4 脫水且濃縮。藉由急驟層析(RediSep Gold 4g管柱, 0-10% MeOH/DCM)進行純化, 得到3-(7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)(9.0 mg, 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 693.3 ($M+H$)。

【1159】 步驟E. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇(外消旋,

反式)。用3-(7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯, 根據實施例229步驟B合成, 得到標題化合物(4.0 mg, 46%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 593.2 (M+H)。

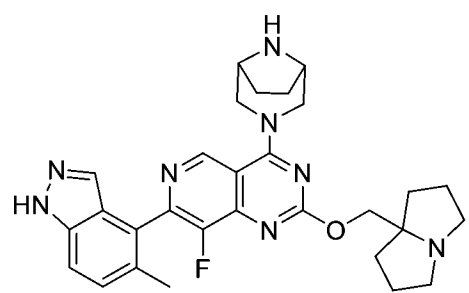
實施例331



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋, 反式)

【1160】 在步驟G中用(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇(外消旋, 反式)代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用(5-甲基-1H-吡啶-4-基)酮酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇, 根據實施例3步驟G-I合成, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(外消旋, 反式)(27 mg, 68%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 547.3 (M+H)。

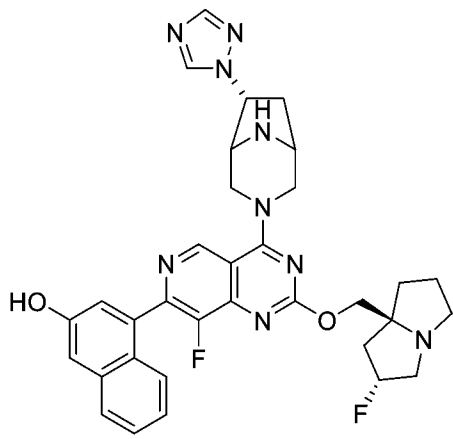
實施例332



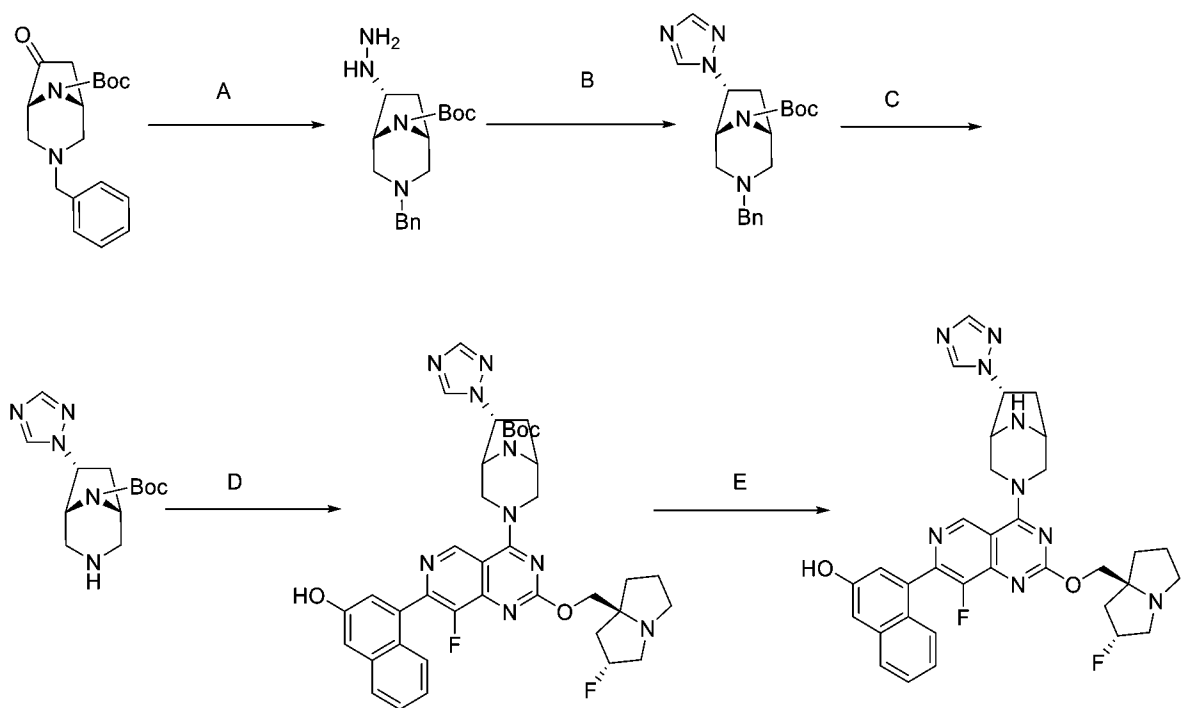
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1161】 在步驟G中用(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用(5-甲基-1H-咪唑-4-基)酮酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (14 mg ， 45%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 529.3 (M+H) 。

實施例333



4-(4-(((6R)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇（外消旋，反式）



【1162】 步驟A. (1R,5R,6R)-3-苯甲基-6-肼基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，使經攪拌之(1R,5R)-3-苯甲基-6-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.10 g, 0.32 mmol)及含1 M肼之THF(3 mL)之混合物回流6小時。反應混合物在N₂流下蒸發且在高真空中脫水隔夜。將殘餘物溶解於THF(2 mL)中且在冰-鹽浴上冷卻。逐滴添加含1 M硼烷之THF(0.32 ml, 0.32 mmol)。將溶液加熱至回流保持1小時，在N₂下蒸發THF且添加甲苯(2 mL)。在N₂下將反應混合物加熱至90℃保持1小時，冷卻至室溫，蒸發且用2至20% MeOH/DCM在矽膠上層析，得到呈無色固體狀之所需產物(47 mg, 28%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 333.3 (M+H)。

【1163】 步驟B. (1R,5R)-3-苯甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下將經攪拌之粗(1R,5R)-3-苯甲基-6-肼基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(47 mg, 0.085 mmol)於無水乙醇(0.2 mL)中之溶液冷卻至-78℃且逐滴添加含4 M氯化氫之二噁烷(21 μL, 0.085 mmol)。將溶液升溫至室溫且一次性添加1,3,5-三吡(14 mg, 0.17 mmol)。將反應混合物加熱至回流保持3小時，冷卻至室溫，在N₂流下濃縮且分配於EtOAc(20

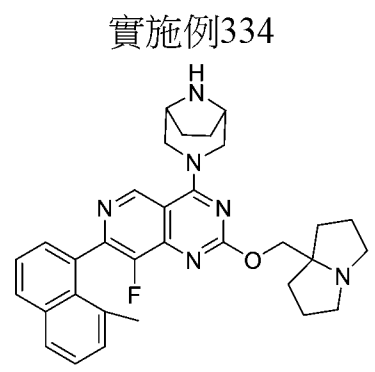
mL) 與0.5 M NaHCO₃ (10 mL) 之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂CO₃脫水，在真空中蒸發且用20至100% EtOAc/己烷在矽膠上層析，得到呈無色黏稠油狀之所需產物 (15 mg, 43%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 370.3 (M+H)。

【1164】 步驟C. (1R,5R,6R)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。用(1R,5R,6R)-3-苯甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替1-(2-(苯甲氧基)乙基)-2-(氟甲基)-1H-咪唑，根據實施例168步驟D合成。將粗產物溶解於MTBE (2 mL) 中，經棉塞過濾且蒸發。該物質以粗物質形式用於下一反應中。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 280.2 (M+H)。

【1165】 步驟D. (6R)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式)。用(1R,5R,6R)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替6-((三乙基矽基)氧基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯且用8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇代替(S)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇，根據實施例31步驟F合成。進行逆相層析，C18，5-95% MeCN-H₂O + 0.1% TFA，得到呈三氟乙酸鹽形式之所需化合物 (15 mg, 45%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 726.3 (M+H)。

【1166】 步驟E. 4-(4-((6R)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (外消旋，反式)。用(6R)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) 代替(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-羥基

蔡-1-基)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例3步驟I合成 (4.5 mg ， 41%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 626.4 (M+H) 。

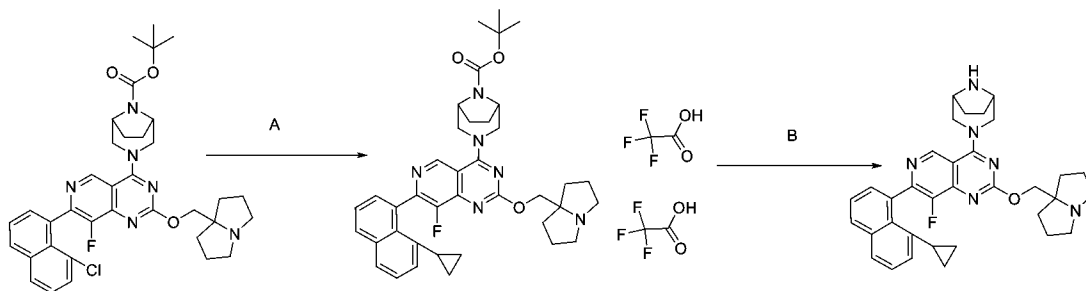


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲基蔡-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1167】 根據實施例196，在步驟B中用4,4,5,5-四甲基-2-(8-甲基蔡-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-酮酸來合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-甲基蔡-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (13 mg ， 29%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 539.3 (M+H) 。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-環丙基蔡-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

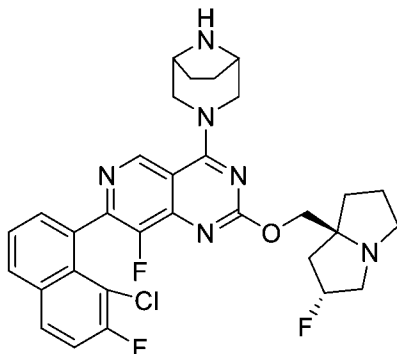


【1168】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。在小瓶中，向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（根據實施例241步驟A合成，33 mg，0.050 mmol）、環丙基酮酸四甲基乙二醇酯（42 mg，0.25 mmol）及碳酸鉍（49 mg，0.15 mmol）於中之混合物中添加DMF（0.50 mL）及水（0.10 mL），接著在N₂下添加丁基二-1-金剛烷基膦（7.2 mg，0.020 mmol）及Pd(OAc)₂（2.2 mg，0.010 mmol）。密封小瓶且在100℃下加熱15小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份且濃縮，得到呈黃色固體狀之粗標題化合物（4 mg，5%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 665.3 (M+H)。

【1169】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶參(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(7-(8-環丙基萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（4 mg，0.002 mmol）於DCM（0.4 mL）中之溶液中添加TFA（0.2 mL）。在室溫下攪拌混合物0.5小時且濃縮。藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化萃取物。合併所需溶離份且濃縮，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物（0.5 mg，28%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos):

m/z 565.2 (M+H)。

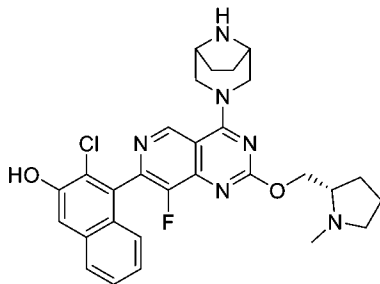
實施例336



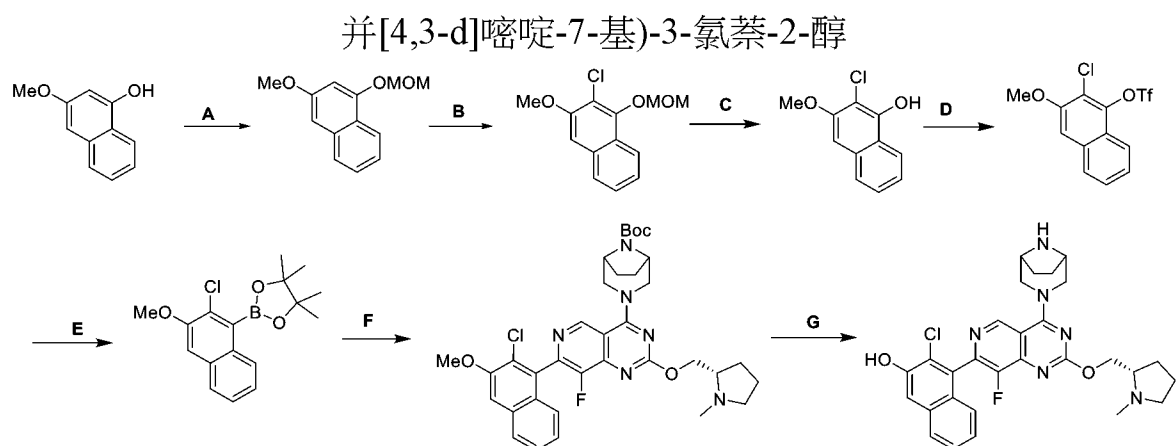
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

【1170】 根據在步驟C中用2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（根據實施例44步驟A-C合成）代替2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷且在步驟H中用(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（外消旋，反式）代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇進行實施例29步驟C-H，接著使用實施例391步驟A進行去保護來合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）（11 mg，56%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595.2 (M+H)。

實施例337



4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1171】 步驟A. 3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘。在0℃下向3-甲氧基萘-1-醇 (0.52 g, 3.0 mmol) 於四氫呋喃 (15 mL) 中之溶液中添加NaH (60%, 0.14 g, 3.6 mmol)。在0℃下攪拌混合物10分鐘，接著逐滴添加MOM-Cl (0.25 ml, 3.3 mmol)。在0℃下攪拌混合物0.5小時且升溫至室溫。混合物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。將萃取物脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮。用乙酸乙酯/己烷 (0-10%) 溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物 (0.42 g, 64%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 219.2 (M+H)。

【1172】 步驟B. 2-氯-3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘。在0℃下向3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘 (0.10 mg, 0.48 mmol) 於THF (3 mL) 中之溶液中添加n-BuLi (2.5 M於己烷中, 0.38 ml, 0.95 mmol)。在0℃下攪拌溶液1小時，接著添加六氯乙烷 (0.22 g, 0.95 mmol)。在0℃下攪拌所得混合物30分鐘且升溫至室溫。反應物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將萃取物脫水 (Na₂SO₄)，濃縮且用乙酸乙酯/己烷 (0-10%) 溶離藉由急驟層析純化，得到呈無色油狀之標題化合物 (98 mg, 81%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 253.1 (M+H)。

【1173】 步驟C. 2-氯-3-甲氧基萘-1-醇。向2-氯-3-甲氧基-1-(甲氧基甲氧基)萘 (90 mg, 0.36 mmol) 於甲醇 (1.2 mL) 中之溶液中添加HCl (6.0 M, 0.24 ml, 1.44 mmol)。在室溫下攪拌溶液2小時且在50℃下加熱2小時。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用水及鹽水洗滌。將所得溶液脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮，

得到呈粉紅色固體狀之粗標題化合物 (70 mg, 94%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 8.13 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)。

【1174】 步驟D. 三氟甲烷磺酸2-氯-3-甲氧基萘-1-基酯。在0°C下向2-氯-3-甲氧基萘-1-醇 (70 mg, 0.34 mmol) 於DCM (4 mL) 中之溶液中相繼添加Et₃N (61 μL, 0.44 mmol) 及Tf₂O (74 μL, 0.44 mmol)。在0°C下攪拌混合物15分鐘且濃縮。用乙酸乙酯/己烷 (0-10%) 溶離藉由急驟層析純化萃取物, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (0.11 g, 97%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.99 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.10 (s, 3H)。

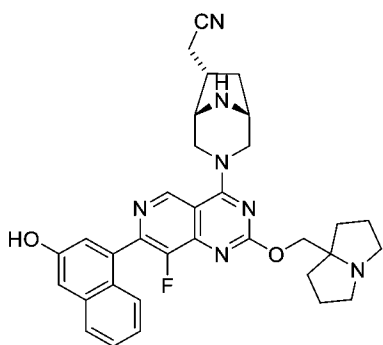
【1175】 步驟E. 2-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下, 向含有三氟甲烷磺酸2-氯-3-甲氧基萘-1-基酯 (0.10 mg, 0.29 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.15 mg, 0.59 mmol)、PdCl₂(dppf) (21 mg, 0.029 mmol) 及KOAc (58 mg, 0.59 mmol) 之混合物之小瓶中添加1,4-二噁烷 (2 mL)。密封小瓶且在90°C下加熱混合物18小時。將混合物冷卻至室溫且在N₂下添加PdCl₂(dppf) (21 mg, 0.029 mmol)、KOAc (58 mg, 0.59 mmol) 及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.15 mg, 0.59 mmol)。在90°C下加熱混合物1.5小時, 冷卻至室溫, 過濾且用乙酸乙酯萃取。濃縮濾液且用乙酸乙酯/己烷 (0-10%) 溶離藉由急驟層析純化, 得到呈淺綠色固體狀之標題化合物 (80 mg, 86%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.26 (s, 12H)。

【1176】 步驟F. 3-(7-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下, 向含有2-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (32

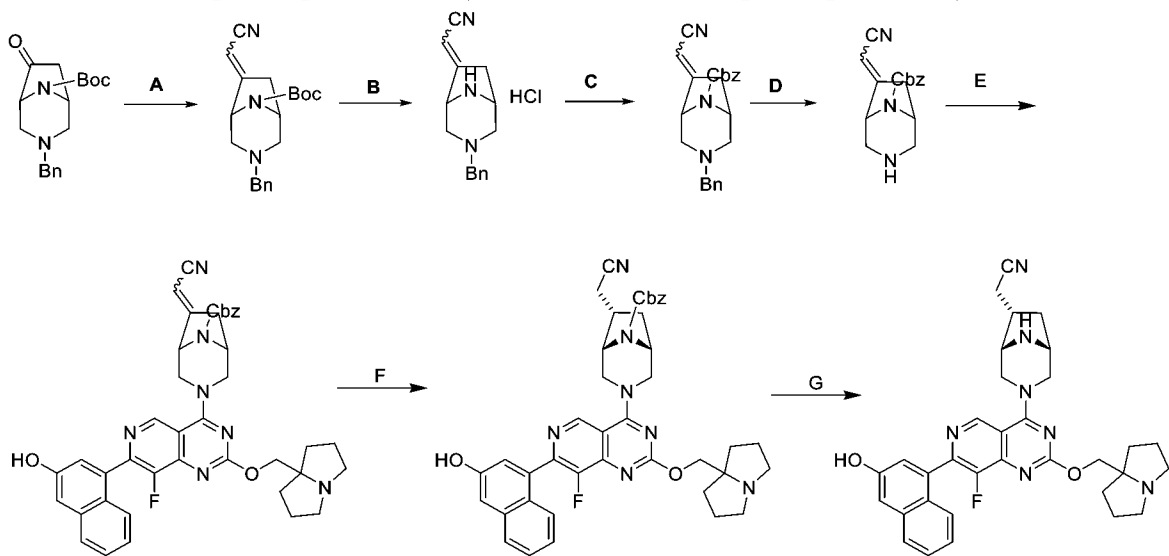
mg, 0.10 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(用(S)-(1-甲基吡咯啉-2-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇,根據實施例3步驟A-G合成, 17 mg, 0.034 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.5 mg, 0.0067 mmol)及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(5.5 mg, 0.013 mmol)之小瓶中相繼添加CH₃CN (0.5 mL)及K₂CO₃ (2.0 M, 40 μL, 0.080 mmol)。密封小瓶且在80°C下加熱2.5小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA))純化。合併所需溶離份,用NaHCO₃ (飽和)鹼化且用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗滌且用鹽水洗滌且脫水(Na₂SO₄)。濃縮溶液,得到呈白色固體狀之標題化合物(10 mg, 44%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 663.3 (M+H)。

【1177】 步驟G. 4-(4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-氯萘-2-醇參(2,2,2-三氟乙酸酯)。在0°C下,向(1R,5S)-3-(7-(2-氯-3-甲氧基萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(10 mg, 0.0151 mmol)於DCM (0.50 mL)中之溶液中逐滴添加BCl₃ (1.0 M於DCM中, 75 μL, 0.075 mmol)之溶液。在0°C下攪拌混合物15分鐘且在室溫下攪拌1小時。將混合物冷卻至0°C且添加BBr₃ (1.0 M於DCM中, 0.1 ml, 0.10 mmol)。在室溫下攪拌混合物0.5小時。再添加BBr₃ (1.0 M於DCM中, 0.1 ml, 0.10 mmol)且在室溫下攪拌混合物2小時。反應物用Na₂CO₃ (2.0 M, 0.5 ml, 1.0 mmol)淬滅。將混合物濃縮至乾燥且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA))純化萃取物。合併所需溶離份且凍乾,得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(6 mg, 39%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.2 (M+H)。

實施例338



2-((1R,5S,6S)-3-(8-氟-7-(3-羟基萆-1-基)-2-((四氢-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)乙腈



【1178】 步驟A. 3-苯甲基-6-(氰基亞甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向經攪拌之碘化（氰基甲基）三甲基磷（0.41 mg，1.7 mmol）於四氫呋喃（11 mL）中之懸浮液中一次性添加NaH（60%，70 mg，1.8 mmol）且在室溫下攪拌混合物1小時。向混合物中添加(1R,5R)-3-苯甲基-6-側氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.36 g，1.1 mmol）。在室溫下攪拌混合物1小時。反應混合物用NH₄Cl（飽和）淬滅且用乙酸乙酯萃取。將萃取物脫水（Na₂SO₄），濃縮且用乙酸乙酯/己烷（0-30%）溶離藉由急驟層析純化，得到呈無色油狀之標題化合物（0.38 g，98%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 340.3 (M+H)。

【1179】 步驟B. 2-(3-苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-亞基)乙腈鹽酸鹽。在小瓶中，向(1R,5S)-3-苯甲基-6-(氰基亞甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-
第642頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

甲酸第三丁酯 (0.24 g, 0.71 mmol) 於1,2-二氯乙烷 (7 mL) 中之溶液中添加氯甲酸1-氯乙酯 (0.31 ml, 2.8 mmol)。密封小瓶且溶液在80°C下加熱18小時。冷卻溶液且濃縮至乾燥。萃取物在50°C下用MeOH (10 mL) 處理2小時且濃縮至乾燥，得到呈黑色固體狀之粗標題化合物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 240.2 (M+H)。

【1180】 步驟C. 3-苯甲基-6-(氰基亞甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯。在0°C下，向2-((1R,5S)-3-苯甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-亞基)乙腈鹽酸鹽於DCM (7.0 mL) 中之懸浮液中相繼添加Et₃N (0.29 ml, 2.1 mmol) 及氯甲酸苯甲酯 (0.12 ml, 0.84 mmol)。在室溫下攪拌混合物0.5小時。濃縮混合物且用乙酸乙酯/己烷 (0-30%) 溶離藉由急驟層析純化，得到呈黃色油狀之標題化合物 (0.17 g, 66%, 2個步驟)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 374.2 (M+H)。

【1181】 步驟D. 6-(氰基亞甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯鹽酸鹽。在小瓶中，向(1R,5S,E)-3-苯甲基-6-(氰基亞甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯 (98 mg, 0.26 mmol) 於1,2-二氯乙烷 (3 mL) 中之溶液中添加氯甲酸1-氯乙酯 (0.11 ml, 1.0 mmol)。密封小瓶且混合物在80°C下加熱2天且在90°C下加熱18小時。將混合物冷卻，濃縮至乾燥且用甲醇淬滅 (2 mL)。溶液在50°C下加熱2小時且濃縮至乾燥。萃取物用己烷濕磨且脫水，得到呈白色固體狀之粗標題化合物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 284.2 (M+H)。

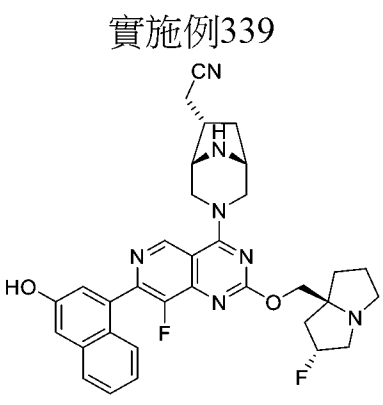
【1182】 步驟E. 6-(氰基亞甲基)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯。在燒瓶中，向8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇 (25 mg, 0.056 mmol)、6-(氰基亞甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯鹽酸鹽 (38 mg, 0.12 mmol)、六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異鎢尿 (V) (64 mg, 0.17 mmol) 之混合物

中相繼添加DMA (1 mL) 及DIPEA (68 μ L, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5小時且在60°C下加熱10分鐘。將溶液冷卻至室溫且用兩滴NH₃.H₂O (28%) 淬滅。混合物藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且濃縮以移除CH₃CN。殘餘溶液用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用乙酸乙酯萃取。將合併之萃取物脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (17 mg, 43%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 712.3 (M+H)。

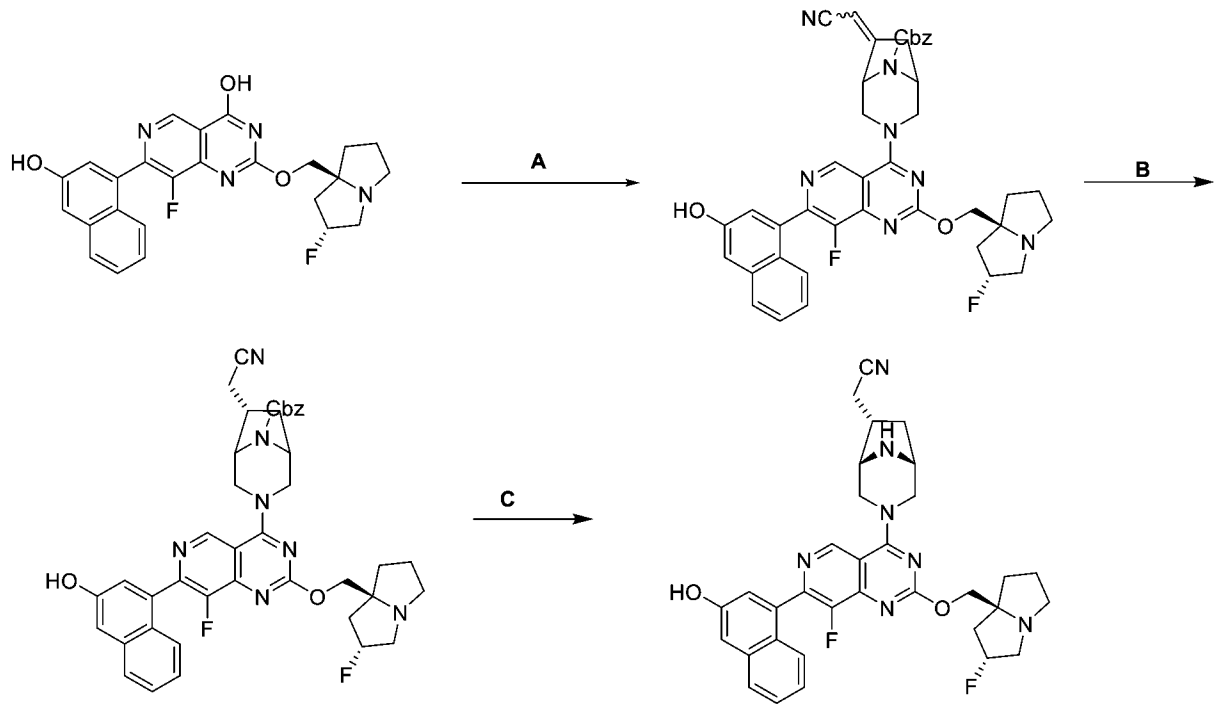
【1183】 步驟F. (1R,5S,6S)-6-(氰基甲基)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯。在-20°C下向(1R,5S,E)-6-(氰基亞甲基)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯 (17 mg, 0.024 mmol) 於THF (0.80 mL) 中之溶液中逐滴添加L-Selectride (1.0 M於THF中, 72 μ L, 0.072 mmol)。在-20°C下攪拌溶液0.5小時, 用NH₄Cl (飽和, 0.2 mL) 淬滅且升溫至室溫。混合物藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且濃縮以移除CH₃CN。殘餘溶液用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM萃取。將合併之DCM萃取物脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (12 mg, 70%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 714.3 (M+H)。

【1184】 步驟G. 2-((1R,5S,6S)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)乙腈三鹽酸鹽。在室溫下向(1R,5S,6S)-6-(氰基甲基)-3-(8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯 (12 mg, 0.017 mmol) 於DCM (0.80 mL) 中之溶液中添加BCl₃ (1.0 M於己烷中, 84 μ L, 0.084 mmol)。在室溫下攪拌混合物10分鐘。再向混合物中添加BCl₃ (1.0 M於己烷中, 0.10 ml, 0.10 mmol) 且在室溫下攪拌反應物0.5小時。

濃縮混合物至乾燥且萃取物藉由製備型C18 HPLC (Gilson , 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且凍乾，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (8 mg , 67%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 580.3 (M+H)。



2-((1R,5S,6S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萆-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)乙腈 (外消旋，反式)



【1185】 步驟A. 6-(氰基亞甲基)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萆-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯 (外消旋，反式)。向8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-

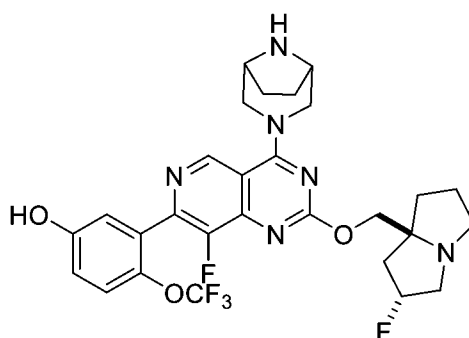
7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇（外消旋，反式）（25 mg，0.054 mmol）及六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基異脲(V)（45 mg，0.12 mmol）於DMA（1 mL）中之溶液中添加DIPEA（47 μ L，0.27 mmol）。在室溫下攪拌溶液3分鐘，接著經2分鐘添加(1R,5S,Z)-6-(氰基亞甲基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯鹽酸鹽（34 mg，0.11 mmol）。在室溫下攪拌溶液5分鐘且用兩滴NH₃.H₂O（28%）淬滅。純化藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））混合物。合併所需溶離份且濃縮。水層用NaHCO₃（飽和）中和且用乙酸乙酯萃取。將合併之萃取物脫水（Na₂SO₄）且濃縮，得到呈高純度黃色固體狀之標題化合物（25 mg，64%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 730.2 (M+H)。

【1186】 步驟B. (6S)-6-(氰基甲基)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯（外消旋，反式）。在-20°C下，向(1R,5S,Z)-6-(氰基亞甲基)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯（外消旋，反式）（25 mg，0.034 mmol）於THF（1.1 mL）中之溶液中逐滴添加L-Selectride（1.0 M於THF中，0.10 ml，0.10 mmol）。在-20°C下攪拌溶液0.5小時且用MeOH淬滅。將溶液濃縮至乾燥且用MeOH/DCM（0-40%）溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈白色固體狀之標題化合物（4 mg，16%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 732.2 (M+H)。

【1187】 步驟C. 2-((1R,5S,6S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)乙腈三鹽酸鹽（外消旋，反式）。在室溫下，向(1R,5S,6S)-6-(氰基甲基)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-羥基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸苯甲酯（外消旋，反式）（4 mg，0.00547

mmol) 於DCM (1.1 mL) 中之溶液中添加BCl₃ (1.0 M於己烷中, 0.11 ml, 0.11 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘, 濃縮至乾燥且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化萃取物。合併所需溶離份且凍乾, 得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (2.5 mg, 65%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 598.2 (M+H)。

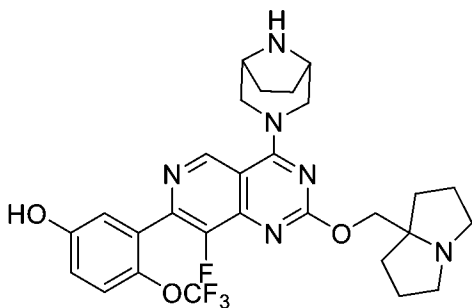
實施例340



3-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲氧基)酚 (外消旋, 反式)

【1188】 在步驟G中用(2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (外消旋, 反式) 代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用(5-羥基-2-(三氟甲氧基)苯基)酮酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇, 根據實施例3步驟G-I合成, 得到3-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲氧基)酚雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (外消旋, 反式) (20 mg, 32%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 593.2 (M+H)。

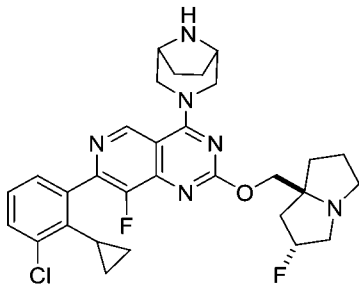
實施例341



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲氧基)酚

【1189】 在步驟G中用(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用(5-羥基-2-(三氟甲氧基)苯基)酮酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲氧基)酚雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (17 mg, 32%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.2 (M+H)。

實施例342

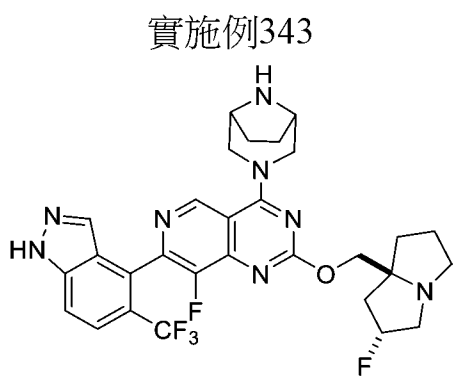


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-環丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四
 氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

【1190】 根據實施例196，在步驟A中用(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（外消旋，反式）代替(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇且亦在步驟B中用(3-氯-2-環丙基苯基)酮酸代替2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-酮酸來合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-氯-2-環丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四

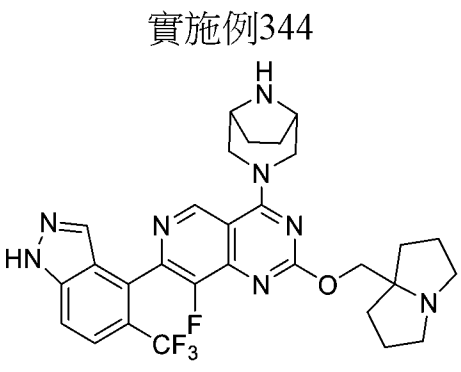
氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋,反式)(19 mg,48%)。

LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 567.2 (M+H)。



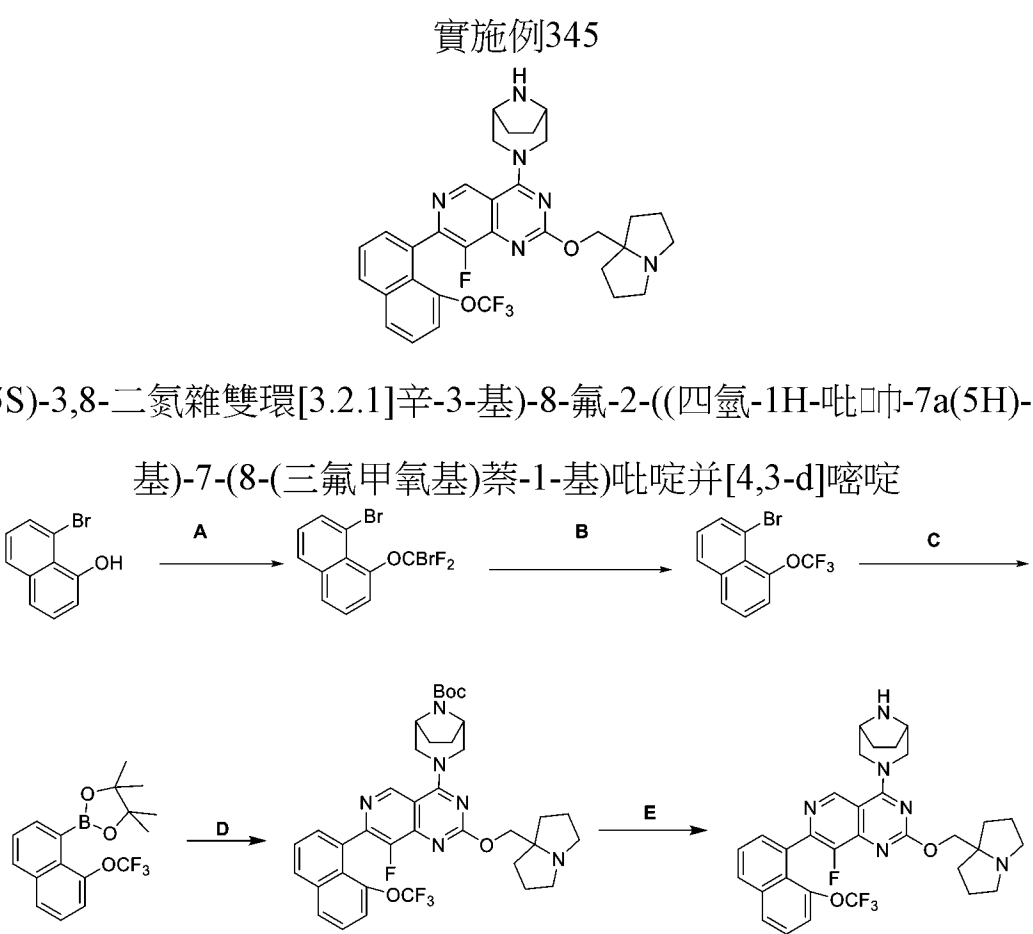
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋,反式)

【1191】 根據在步驟G中用(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇(外消旋,反式)代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇進行實施例3步驟G-H,接著使用實施例391步驟A進行去保護來合成,得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋,反式)(28 mg,84%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 601.2 (M+H)。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1192】 根據在步驟G中用(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇進行實施例3步驟G-H，接著使用實施例391步驟A進行去保護來合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（9.8 mg，63%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 583.3 (M+H)。



【1193】 步驟A. 1-溴-8-(溴二氟甲氧基)萘及1-溴-8-(二氟甲氧基)萘。在N₂下在0℃下向8-溴萘-1-醇（0.23 g，1.0 mmol）於DMF（2.6 mL）中之溶液中添加

NaH (60%, 0.12 g, 3.1 mmol)。在0°C下攪拌混合物10分鐘。添加KOtBu (0.13 g, 1.1 mmol)，接著緩慢添加二氯二溴甲烷 (0.38 ml, 4.1 mmol)。密封小瓶且在70°C下加熱16小時。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機層脫水 (Na_2SO_4)，濃縮且用乙酸乙酯/己烷 (0-20%) 溶離藉由急驟層析純化，得到1-溴-8-(溴二氟甲氧基)萘 (0.20 g, 0.58 mmol, 57%) 及溴-8-(二氟甲氧基)萘 (23 mg, 8%)。1-溴-8-(溴二氟甲氧基)萘 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.52 (m, 2 H), 7.33 (m, 1H)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J=7.4$ Hz, 1H)。

【1194】 步驟B. 1-溴-8-(三氟甲氧基)萘。在 N_2 下，在-78°C下向1-溴-8-(溴二氟甲氧基)萘 (0.20 mg, 0.56 mmol) 於DCM (4 mL) 中之溶液中添加四氟硼酸銀 (0.21 g, 1.1 mmol)。將混合物緩慢升溫至室溫且攪拌度過週末。混合物用 NaHCO_3 (飽和) 及DCM淬滅。過濾懸浮液且分離兩個層。將有機層脫水 (Na_2SO_4)，濃縮且用己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈黃色油狀之標題化合物 (0.14 g, 85%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.49 (m, 2 H), 7.32 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)。

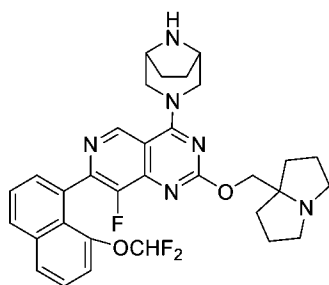
【1195】 步驟C. 4,4,5,5-四甲基-2-(8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。在 N_2 下，向1-溴-8-(三氟甲氧基)萘 (0.13 g, 0.45 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.28 g, 1.1 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (33 mg, 0.045 mmol) 及KOAc (0.11 g, 1.1 mmol) 之混合物中添加1,4-二噁烷 (3 mL)。混合物在90°C下加熱18小時。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且過濾。濃縮濾液且用乙酸乙酯/己烷 (0-20%) 溶離藉由急驟層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (87 mg, 58%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H),

7.75 (m, 2H), 7.52 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2 H), 1.43 (s, 12H)。

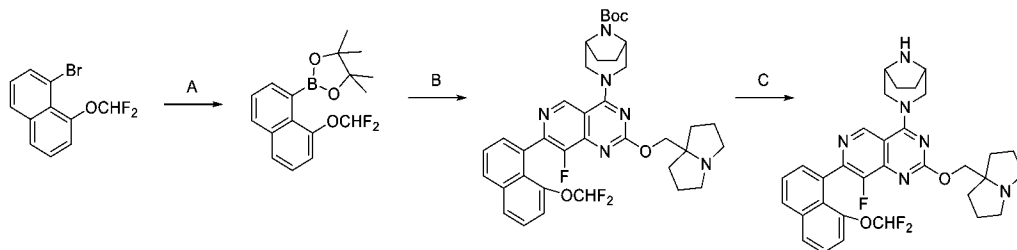
【1196】 步驟D. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在 N_2 下，向含有4,4,5,5-四甲基-2-(8-(三氟甲氧基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (23 mg, 0.068 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (20 mg, 0.038 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (1.7 mg, 0.008 mmol) 及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯 (6.2 mg, 0.015 mmol) 之小瓶中相繼添加1,4-二噁烷 (1 mL) 及 K_2CO_3 (2.0 M, 50 μ L, 0.10 mmol)。密封小瓶且混合物在 $80^\circ C$ 下加熱3小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份，用 $NaHCO_3$ (飽和) 鹼化且用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗滌且用鹽水洗滌且脫水 (Na_2SO_4)。濃縮溶液，得到呈白色固體狀之標題化合物 (14 mg, 53%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 709.3 (M+H)。

【1197】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶參(2,2,2-三氟乙酸酯)。在室溫下，向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (14 mg, 0.020 mmol) 於DCM (1 mL) 中之溶液中添加TFA (0.50 mL)。在室溫下攪拌溶液2小時且濃縮至乾燥。由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH_3CN/H_2O (具有0.1% TFA)) 純化萃取物藉。合併所需溶離份且凍乾，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (13 mg, 69%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 609.3 (M+H)。

實施例346



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



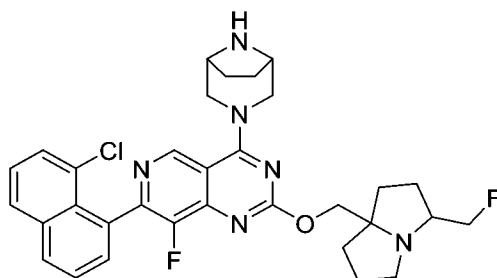
【1198】 步驟A. 2-(8-(二氟甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下，向1-溴-8-(二氟甲氧基)萘（根據實施例345步驟A合成，23 mg，0.084 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（64 mg，0.25 mmol）、PdCl₂(dppf)（6.2 mg，0.0084 mmol）及KOAc（25 mg，0.25 mmol）之混合物中添加1,4-二噁烷（1 mL）。混合物在90℃下加熱18小時，冷卻至室溫且在N₂下添加PdCl₂(dppf)（6.2 mg，0.0084 mmol）、KOAc（25 mg，0.25 mmol）及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（64 mg，0.25 mmol）。混合物在90℃下加熱15小時。將混合物冷卻至室溫且過濾。濾餅用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液且用乙酸乙酯/己烷（0-20%）溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈無色油狀之標題化合物（17 mg，63%）。¹H NMR 400 MHz, (CDCl₃): δ 7.85 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.51 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.66 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 1.44 (s, 12 H)。

【1199】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向含有2-(8-(二氟甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧雜硼烷 (16 mg, 0.051 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (27 mg, 0.051 mmol)、Pd(OAc)₂ (2.3 mg, 0.010 mmol) 及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯 (8.3 mg, 0.020 mmol) 之小瓶中相繼添加乙腈 (0.50 mL) 及 K₂CO₃ (2.0 M, 60 μL, 0.12 mmol)。密封小瓶且混合物在80°C下加熱4小時且在90°C下加熱2小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份, 濃縮以移除CH₃CN且用 NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用乙酸乙酯萃取。將萃取物脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (5 mg, 14%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 691.3 (M+H)。

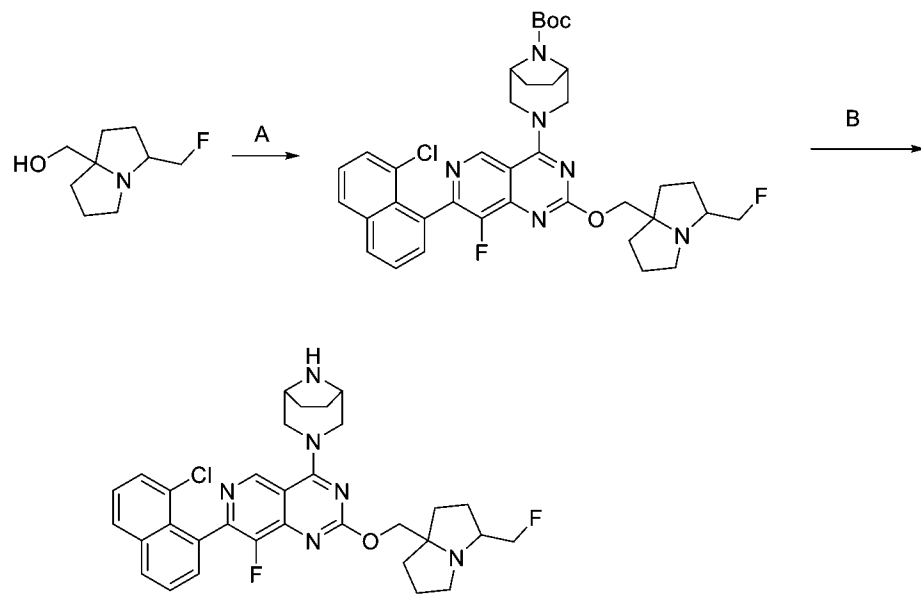
【1200】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶參 (2,2,2-三氟乙酸酯)。在室溫下向(1R,5S)-3-(7-(8-(二氟甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (5 mg, 0.007 mmol) 於DCM (1 mL) 中之溶液中添加TFA (0.50 mL)。在室溫下攪拌溶液0.5小時且濃縮至乾燥。萃取物藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且凍乾, 得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (3 mg, 44%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 591.3 (M+H)。

實施例347



第654頁, 共 864 頁(發明說明書)

4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（異構體之混合物）



【1201】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（異構體之混合物）。在密封小瓶中，將(3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲醇（異構體之混合物，根據實施例400步驟A-I合成，10 mg，0.06 mmol）、(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（48 mg，0.087 mmol）、RuPhos Pd Gen3 precatalyst（5 mg，0.006 mmol）及Cs₂CO₃（75 mg，0.23 mmol）於1,4-二噁烷（0.6 mL）中之溶液用氬氣充氣5分鐘且加熱至90℃隔夜。溶液藉由矽膠層析（1-20% MeOH/DCM（具有1% NH₄OH作為調節劑））純化。濃縮含有產物之溶離份且藉由逆相層析（5-95% MeCN/水（具有0.1% TFA作為調節劑））純化。合併含有產物之溶離份且分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。有機物用鹽水洗滌，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（16 mg，40%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 691.3 (M+H)。

【1202】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（異構體之混合物）

FCP-063857

基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3S,7aR)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (16 mg, 0.023 mmol) 於4 M HCl/二噁烷 (0.1 mL) 及DCM (0.1 mL) 中之溶液攪拌45分鐘。添加乙醚 (0.3 mL) 且過濾漿料。固體在真空中脫水, 得到粗產物, 其藉由逆相層析 (5-95% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑)) 純化。將合併之產物溶離份凍乾, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (1.5 mg, 11%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 591.2 (M+H)。

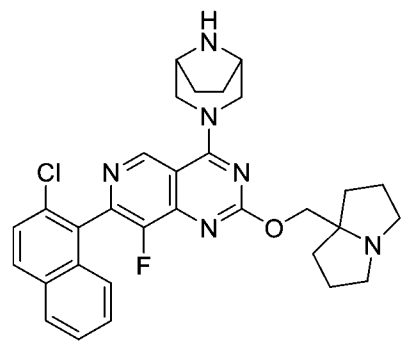
C1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=CC=CC=C3C(F)(F)Fc4nc5nc6c(nc45)N7C8CCN(CC8)CC76Oc9cnc10c(nc9)N11CCN(CC11)CC10

4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

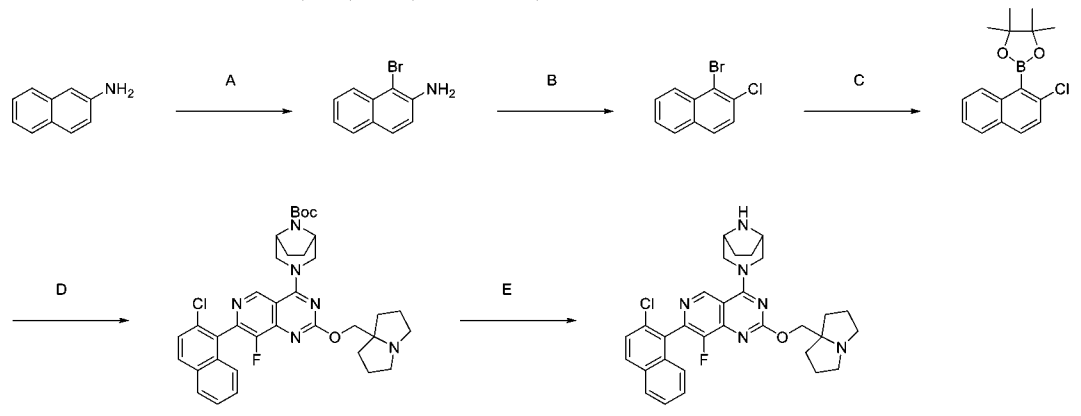
【1203】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用(2-異丙基苯基)酮酸代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（57 mg，89%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 635.3 (M+H)。

【1204】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）（1 mg，2%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 535.3 (M+H)。

實施例349



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯苯-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1205】 步驟A. 1-溴萘-2-胺。在0℃下將N-溴丁二醯亞胺（934 mg，5.25

第657頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

mmol) 添加至萘-2-胺 (0.72 g, 5.0 mmol) 於DMF (14 mL) 中之溶液中。將反應物升溫至室溫且攪拌1小時。反應物用飽和 Na_2CO_3 稀釋且用EtOAc萃取。EtOAc層用 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。萃取物經由急驟層析 (二氧化矽，己烷) 純化，得到呈紫色固體狀之1-溴萘-2-胺 (0.87 g, 79%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.3$, 7.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.6$, 7.1 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)。

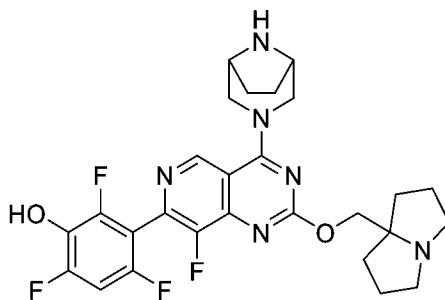
【1206】 步驟B. 1-溴-2-氯萘。在 0°C 下，將 NaNO_2 (0.72 g, 10 mmol) 於水 (5 mL) 中之溶液添加至1-溴萘-2-胺 (0.92 g, 4.2 mmol) 於12.5 M HCl (4.2 ml, 52 mmol) 及水 (5.2 mL) 中之溶液中。在 0°C 下，將CuCl (2.9 g, 29 mmol) 於12.5 M HCl (4.2 ml, 52 mmol) 中之溶液添加至反應混合物中。將反應物升溫至室溫，在 65°C 下加熱1小時且在室溫下攪拌隔夜。反應物用EtOAc稀釋且用水洗滌三次。EtOAc層用 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。萃取物經由急驟層析 (二氧化矽，己烷) 純化，得到呈白色固體狀之1-溴-2-氯萘。(0.51 g, 51%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=8.8$, 6.9 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H)。

【1207】 步驟C. 2-(2-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將1-溴-2-氯萘 (0.24 g, 1.0 mmol)、乙酸鉀 (0.29 g, 3.0 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.76 g, 3.0 mmol) 及二噁烷 (5.0 mL) 添加至具有攪拌棒之小瓶中。小瓶用 N_2 充氣15分鐘，接著添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg, 0.10 mmol)。將反應物加熱至 95°C 保持14小時。反應物用水稀釋且用EtOAc萃取2次。將EtOAc層合併，用 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，含0-10% EtOAc之己烷) 純化萃取物，得到呈白色固體狀之2-(2-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (0.11 g, 38%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 1.51 (s, 12H)。

【1208】 步驟D. (1R,5S)-3-(7-(2-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (27 mg, 0.05 mmol)、2-(2-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (22 mg, 0.075 mmol) 及XPhos Pd G2 (8 mg, 0.01 mmol) 添加至具有攪拌棒之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加經脫氣之THF (0.1 mL) 及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液 (0.2 ml, 0.1 mmol)。將反應物加熱至40°C 保持1小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM) 純化萃取物，得到呈無色油狀之 (1R,5S)-3-(7-(2-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (10 mg, 30%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 659.3 (M+H)。

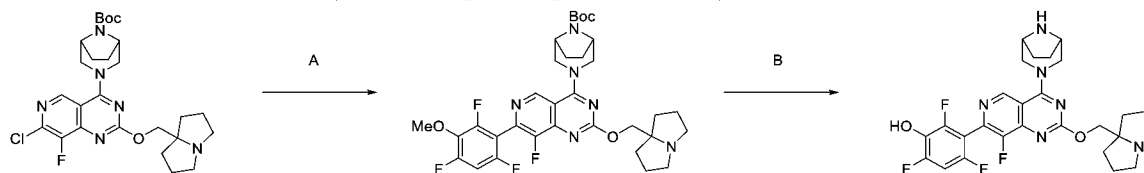
【1209】 步驟E. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將(1R,5S)-3-(7-(2-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (10 mg, 0.015 mmol) 添加至具有攪拌棒之小瓶中。添加DCM (0.5 mL) 及TFA (0.15 mL)。在室溫下攪拌反應物30分鐘，接著用飽和NaHCO₃稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (9.3 mg, 100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.2 (M+H)。

實施例350



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)

甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2,4,6-三氟酚



【1210】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-

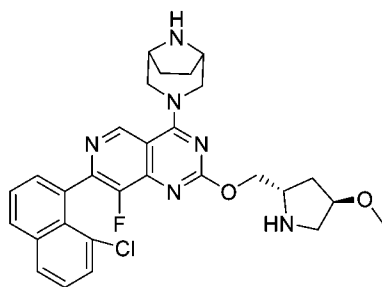
(2,4,6-三氟-3-甲氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (53 mg, 0.1 mmol)、3-甲氧基-2,4,6-三氟苯基硼酸 (31 mg, 0.15 mmol) 及XPhos Pd G2 (8 mg, 0.01 mmol) 添加至具有攪拌棒之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加經脫氣之THF (0.2 mL) 及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液 (0.4 ml, 0.2 mmol)。將反應物加熱至40°C 保持2小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM) 純化萃取物，得到29 mg (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2,4,6-三氟-3-甲氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (以2:1混合物形式)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 659.3 (M+H)。

【1211】 步驟B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四

氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2,4,6-三氟酚參(2,2,2-三

氟乙酸酯)。將(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2,4,6-三氟-3-甲氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(29 mg)之2:1混合物添加至具有攪拌棒及隔片之圓底燒瓶中。將圓底燒瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加無水DCM。將圓底燒瓶冷卻至0°C且逐滴添加1 M三氯硼烷(0.10 ml, 0.10 mmol)。在0°C下攪拌反應物30分鐘。在室溫下添加1 M BBr₃(0.10 ml, 0.10 mmol)且攪拌反應物1小時。再添加BBr₃(0.10 ml, 0.10 mmol)且攪拌反應物30分鐘。添加1 M NaOH(1.5 mL)以淬滅反應物。水層用DCM洗滌6次，接著經由Biotage(含0-100% MeCN之水(具有0.1% TFA))純化。合併含有產物之溶離份，冷凍且凍乾，得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-2,4,6-三氟酚參(2,2,2-三氟乙酸酯)(7.7 mg, 39%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.3 (M+H)。

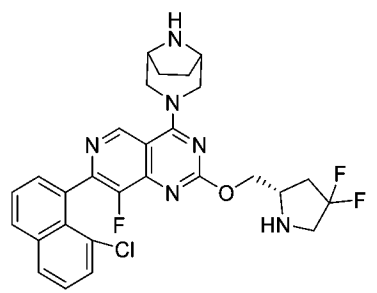
實施例351



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯蔡-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1212】 根據用(2S,4R)-2-(羥基甲基)-4-甲氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用2步驟I進行去保護來合成(21 mg, 10%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.3 (M+H)。

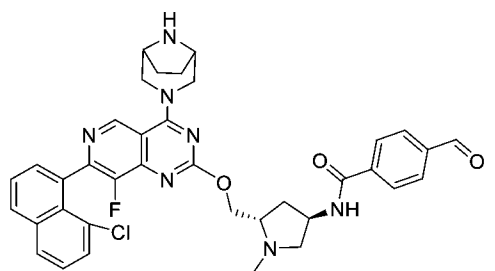
實施例352



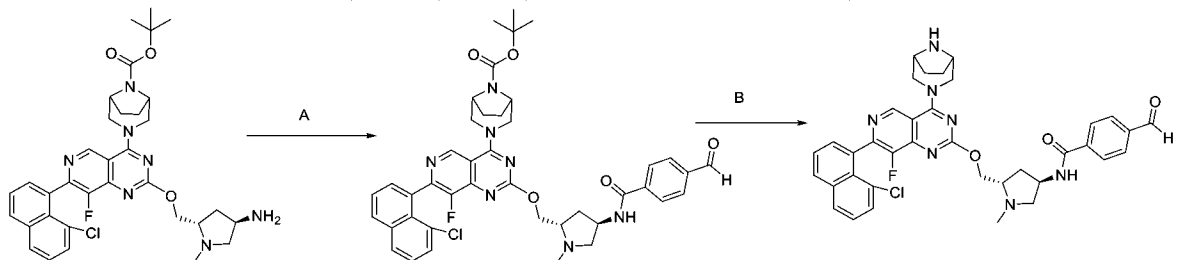
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【1213】 根據用(S)-4,4-二氟-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用2步驟I進行去保護來合成（29 mg，15%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 555.2 (M+H)。

實施例353



N-((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啉-3-基)-4-甲醯基苯甲醯胺

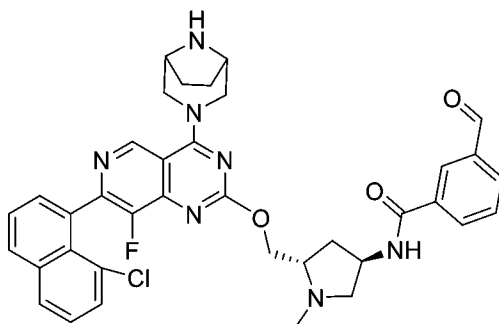


【1214】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(4-甲醯基苯甲醯胺基)-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向含有(1R,5S)-3-(2-(((2S,4R)-4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（根據實施例165步驟A合成，20 mg，0.031 mmol，在實施例165中合成）、4-甲醯基苯甲酸（9.3 mg，0.062 mmol）、HOBT（8.3 mg，0.062 mmol）及EDC（12 mg，0.062 mmol）之混合物之小瓶中相繼添加DMF（0.6 mL）DIPEA（22 μ L，0.12 mmol）。在室溫下攪拌溶液3小時。混合物藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份，用NaHCO₃（飽和）鹼化且用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用水、鹽水洗滌，脫水（Na₂SO₄）且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物（14 mg，58%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 780.3 (M+H)。

【1215】 步驟B. N-((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啶-3-基)-4-甲醯基苯甲醯胺參(2,2,2-三氟乙酸酯)。向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,4R)-4-(4-甲醯基苯甲醯胺基)-1-甲基吡咯啶-2-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（14 mg，0.018 mmol）於DCM（0.60 mL）中之溶液中添加TFA（0.30 mL）。在室溫下攪拌溶液45分鐘且濃縮至乾燥。萃取物藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份且凍乾，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題產物（7.0 mg，38%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 680.3 (M+H)。

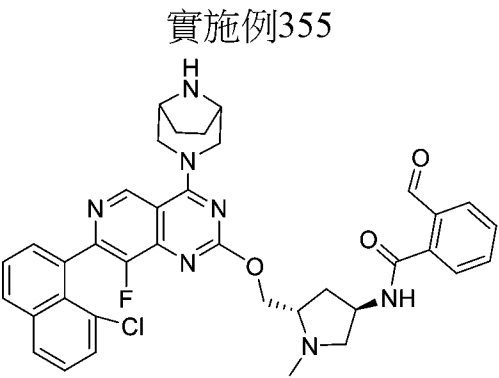
實施例354



N-((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡

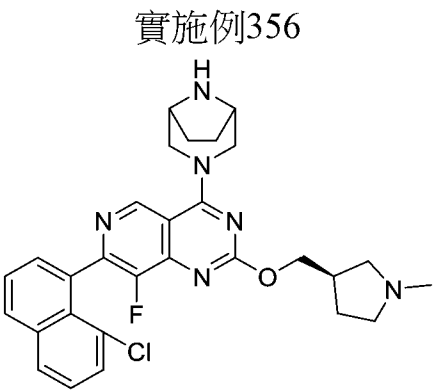
啖并[4,3-d]嘑啖-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啖-3-基)-3-甲醯基苯甲醯胺

【1216】 在步驟A中用3-甲醯基苯甲酸代替4-甲醯基苯甲酸，根據實施例353合成，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之產物(11 mg，66%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 680.3 (M+H) 。

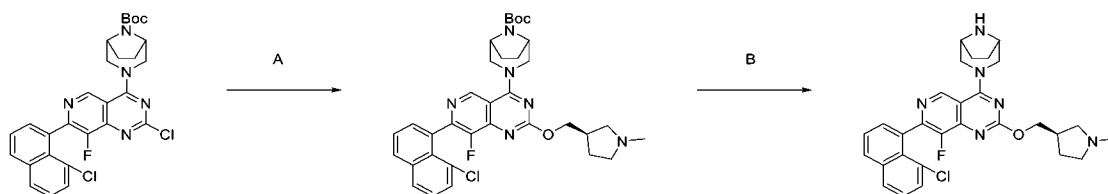


N-((3R,5S)-5-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啖并[4,3-d]嘑啖-2-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯啖-3-基)-2-甲醯基苯甲醯胺

【1217】 在步驟A中用2-甲醯基苯甲酸代替4-甲醯基苯甲酸，根據實施例353合成，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之產物(4.5 mg，37%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 680.3 (M+H) 。



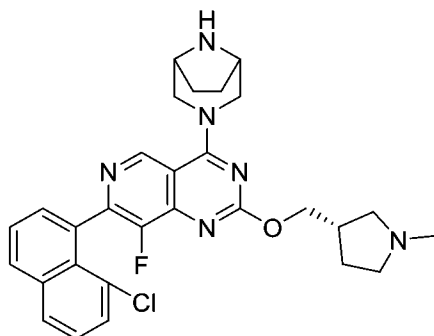
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-1-甲基吡咯啖-3-基)甲氧基)吡啖并[4,3-d]嘑啖



【1218】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下將(R)-(1-甲基吡咯啉-3-基)甲醇 (16 mg, 0.14 mmol) 添加至60% NaH (6 mg, 0.15 mmol) 於THF (0.2 mL) 中之溶液中。在0℃下攪拌反應物30分鐘，接著添加(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (55 mg, 0.1 mmol) 於THF (0.3 mL) 中之溶液。在0℃下攪拌反應物30分鐘，接著升溫至室溫。反應物用飽和NH₄Cl水溶液稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM) 純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (36 mg, 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 633.3 (M+H)。

【1219】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。將(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (36 mg, 0.056 mmol) 添加至具有攪拌棒之圓底燒瓶中。在室溫下添加DCM (1 mL) 及TFA (0.5 mL) 且攪拌反應物2小時。將反應物濃縮至乾燥且萃取物經由逆相層析 (C18，含0-60% MeCN之水 (具有0.1% TFA)) 純化。合併含有產物之溶離份，冷凍且凍乾，得到呈白色固體狀之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (42 mg, 98%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.3 (M+H)。

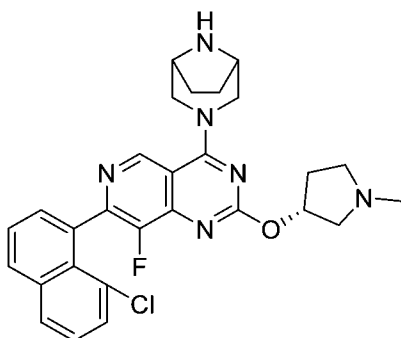
實施例357



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1220】 在步驟A中用(S)-(1-甲基吡咯啉-3-基)甲醇代替(R)-(1-甲基吡咯啉-3-基)甲醇，根據實施例356合成，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-3-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（54 mg，85% as）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.2 (M+H)。

實施例358

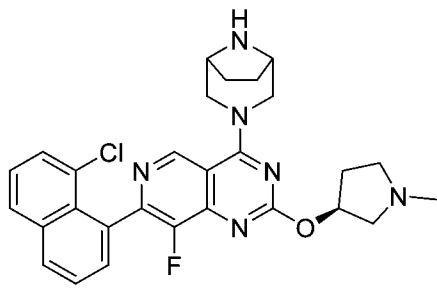


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1221】 在步驟A中用(R)-1-甲基吡咯啉-3-醇代替(R)-(1-甲基吡咯啉-3-基)甲醇，根據實施例356合成，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜

雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((R)-1-甲基吡咯啉-3-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (30 mg , 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 519.2 (M+H)。

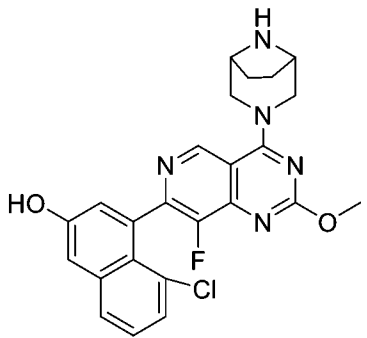
實施例359



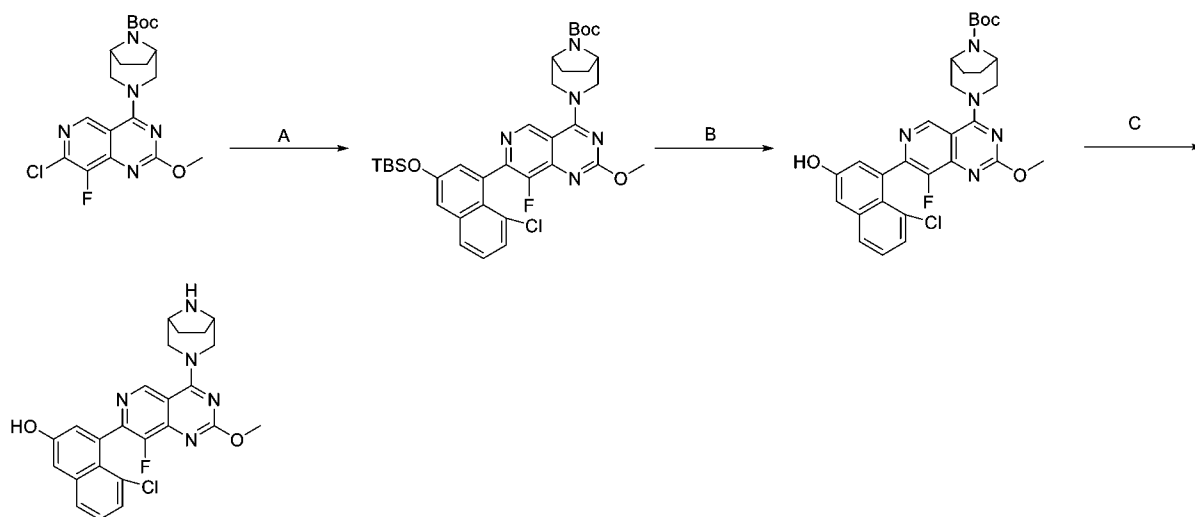
4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-3-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

【1222】 在步驟A中用(S)-1-甲基吡咯啉-3-醇代替(R)-(1-甲基吡咯啉-3-基)甲醇，根據實施例356合成，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((S)-1-甲基吡咯啉-3-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (27 mg , 62%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 519.2 (M+H)。

實施例360



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇



【1223】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-8-氯萘-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：在甲苯（1 mL）中合併(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（50 mg，0.12 mmol，根據實施例317步驟A合成）、第三丁基((5-氯-4-(三甲基錫烷基)萘-2-基)氧基)二甲基矽烷（81 mg，0.18 mmol，根據實施例330步驟A-B合成）、BINAP（15 mg，0.024 mmol）及CuI（7 mg，0.035 mmol）且用Ar脫氣5分鐘。添加Pd(dppf)₂Cl₂（10 mg，0.012 mmol）且在密封管中在95℃下攪拌混合物16小時。將混合物分配於水（10 mL）與EtOAc（10 mL）之間且水層用EtOAc（2×10 mL）萃取。合併之有機相用鹽水（10 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。用0-30% EtOAc/己烷溶離藉由急驟管柱層析純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-8-氯萘-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（21 mg，26%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 680.3 [M+H]。

【1224】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-羟基萘-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：向(1R,5S)-3-(7-(3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-8-氯萘-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（21 mg，0.031 mmol）於THF（1 mL）中之溶液中添加TBAF（150 μL，1.0 M，0.15 mmol）。在環境溫度下攪拌混

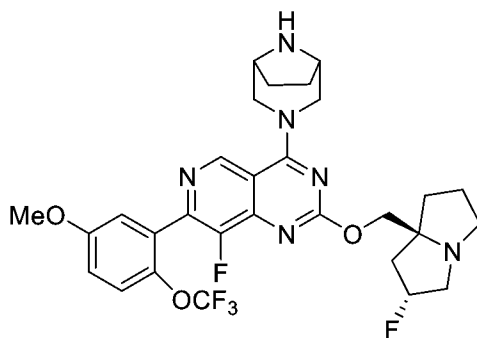
第668頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

合物2小時且接著分配於飽和 NaHCO_3 (10 mL) 與 EtOAc (10 mL) 之間。水層用 EtOAc (2×10 mL) 萃取且合併之有機相用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。用0-60% EtOAc /己烷溶離藉由急驟管柱層析純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (6.1 mg, 35%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 566.2 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

【1225】 步驟C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇：向(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-羥基萘-1-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (6.1 mg, 0.011 mmol) 於DCM (0.5 mL) 中之溶液中添加4 N HCl/二噁烷 (0.5 mL)。在環境溫度下攪拌混合物1小時，濃縮且在真空中脫水。萃取物用 Et_2O 濕磨，過濾且在真空中脫水，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-甲氧基吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇鹽酸鹽。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 466.1 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

實施例361

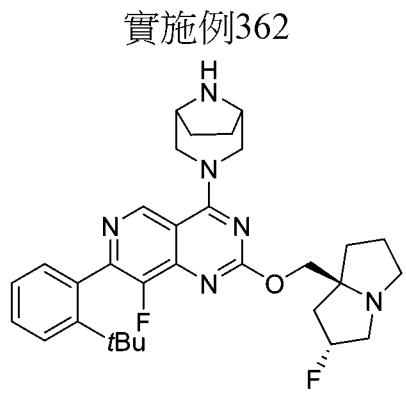


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋，反式)

【1226】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用(5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基) 酮酸代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼 烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃- 7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)- 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋，反式)(39 mg，61%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 707.3 (M+H)。

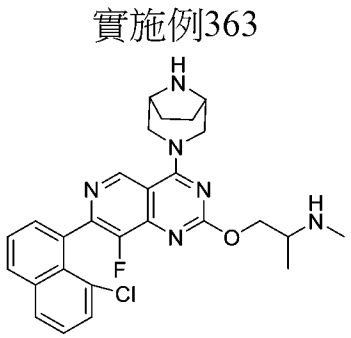
【1227】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四 氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d] 嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)- 基)甲氧基)-7-(5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜 雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫- 1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8- 二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4- ((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲 氧基)-7-(5-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反 式）（15 mg，40%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 607.2 (M+H)。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(第三丁基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四 氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

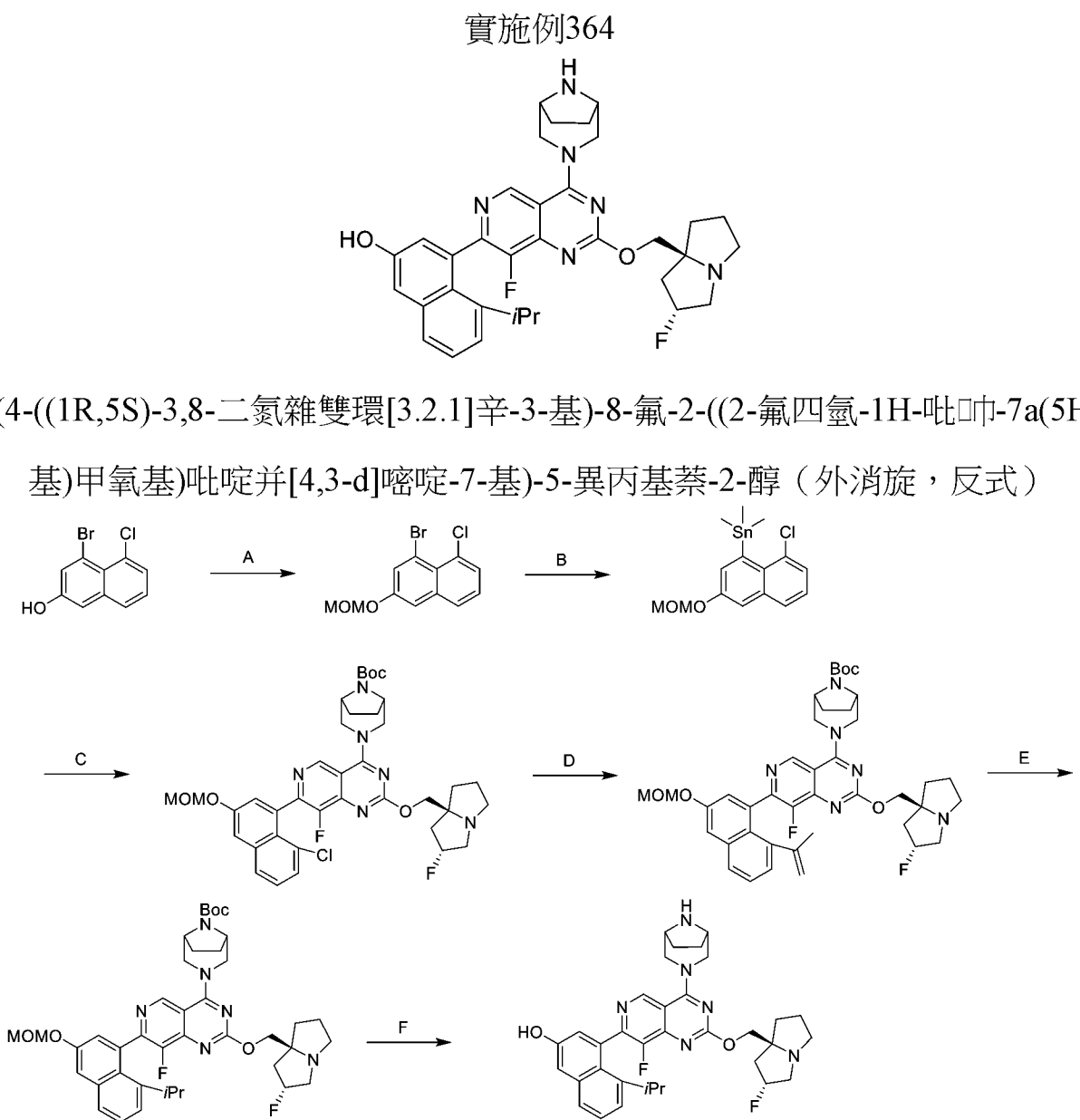
【1228】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-(第三丁基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用(2-(第三丁基)苯基)酮酸代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(7-(2-(第三丁基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（24 mg，41%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 649.4 (M+H)。

【1229】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(第三丁基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(7-(2-(第三丁基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-(第三丁基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）（15 mg，65%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.3 (M+H)。



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-(((S)-4,4-二氟吡咯啉-2-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【1230】 根據用2-(甲基氨基)-1-丙醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用2步驟I進行去保護來合成（19 mg，21%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 507.2 (M+H)。



【1231】 步驟A. 1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘。將4-溴-5-氯萘-2-醇（0.40 g，1.6 mmol）於THF（8 mL）中之溶液冷卻至0℃。一次性添加NaH（60%於礦物油中，93 mg，2.3 mmol）且在0℃下攪拌混合物30分鐘。添加氯甲基甲基醚（0.15 ml，2 mmol）且在室溫下攪拌混合物16小時。混合物用水稀釋且用EtOAc

萃取3次。合併之有機物經MgSO₄脫水且濃縮。藉由急驟層析 (RediSep Gold 24g 管柱, 0-10% EtOAc/己烷) 進行純化, 得到1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘 (0.34 g, 73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)。

【1232】 步驟B. (8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷。用1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘代替((4-溴-5-氯萘-2-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷, 根據實施例330步驟B合成, 得到(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷 (0.35 g, 80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 0.49-0.36 (m, 9H)。

【1233】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)。用(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷代替第三丁基((5-氯-4-(三甲基錫烷基)萘-2-基)氧基)二甲基矽烷, 根據實施例330步驟C合成, 得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (30 mg, 45%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 737.3 (M+H)。

【1234】 步驟D. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-(丙-1-烯-2-基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)。將(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (50 mg, 0.068 mmol) 及4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (0.051 ml, 0.271

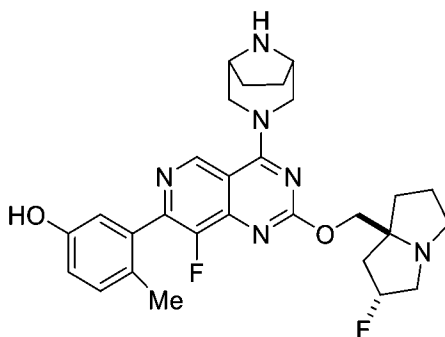
mmol) 溶解於1,4-二噁烷 (1 mL) 中。添加 K_2CO_3 水溶液 (2 N, 0.10 mL, 0.20 mmol)。在用氬氣脫氣之後，添加肆(三苯基膦)鈾(0) (7.8 mg, 0.007 mmol)。小瓶用氬氣脫氣，密封且加熱至100°C 保持16小時。混合物經 $MgSO_4$ 過濾且濃縮。藉由製備型HPLC (5-95% MeCN/ H_2O /0.1% TFA, 在15分鐘內) 純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-(丙-1-烯-2-基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) (26 mg, 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 743.4 (M+H)。

【1235】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-異丙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式)。將(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-(丙-1-烯-2-基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) 溶解於MeOH (0.5 mL) 及EtOAc (0.5 mL) 之混合物中。將溶液脫氣且用氬氣吹掃，且添加10%鈾/碳 (4 mg, 0.004 mmol)。反應混合物用氬氣沖洗且在氬氣氛圍下攪拌2小時。反應混合物經矽藻土過濾，濃縮且藉由製備型HPLC (50-95% MeCN/ H_2O /0.1% TFA, 在15分鐘內) 純化，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-異丙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) (8 mg, 53%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 745.4 (M+H)。

【1236】 步驟F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-異丙基萘-2-醇二鹽酸鹽 (外消旋，反式)。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-異丙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙

環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-異丙基萘-2-醇二鹽酸鹽（外消旋，反式）(4.0 mg, 55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 601.3 (M+H)。

實施例365



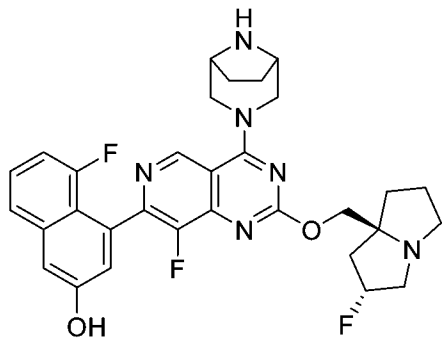
3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲基酚（外消旋，反式）

【1237】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羥基-2-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用(5-羥基-2-甲基苯基)酮酸代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-羥基-2-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）(31 mg, 55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 623.3 (M+H)。

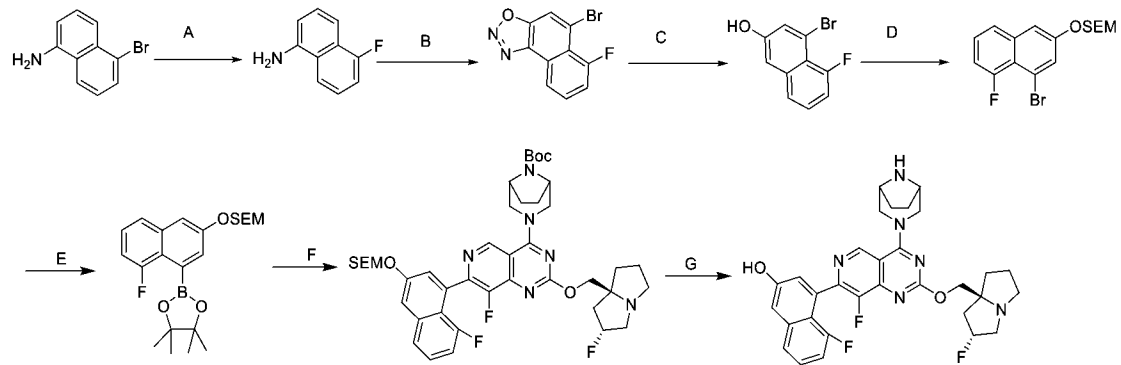
【1238】 步驟B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲基酚二鹽酸鹽（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-

經基-2-甲基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-甲基酚二鹽酸鹽（外消旋，反式）(34 mg, 100%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 523.2 (M+H)。

實施例366



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇（外消旋，反式）



【1239】 步驟A. 5-氟萘-1-胺。在N₂下在-78℃下向5-溴萘-1-胺（2.2 g，10 mmol）於THF（33 mL）中之溶液中添加LHMDS（1.0 M，22.0 ml，22.0 mmol）。將混合物升溫至室溫且攪拌5分鐘。將溶液冷卻至-78℃。逐滴添加TMS-Cl（2.7 ml，21 mmol）且將混合物緩慢升溫至室溫且攪拌2天。將溶液濃縮至乾燥且用己

烷萃取殘餘物，且過濾固體。濃縮濾液，得到紅色油。在 N_2 下將油溶解於THF (40.0 mL) 中且將溶液冷卻至 $-78^\circ C$ 。緩慢添加n-BuLi (2.5 M於己烷中，5.6 mL，14 mmol)。攪拌混合物15分鐘且一次性添加N-氟-N-(苯基磺基)苯磺基胺 (4.7 g，15 mmol)。將混合物緩慢升溫至室溫。混合物用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，脫水 (Na_2SO_4) 且濃縮。將殘餘物溶解於MeOH (10 mL) 中，添加HCl (1.0 M，2.0 mL) 且在室溫下攪拌反應物3分鐘。濃縮混合物，用 $NaHCO_3$ 鹼化且用乙酸乙酯萃取。濃縮萃取物且藉由製備型C18 HPLC (Gilson，0-95% CH_3CN/H_2O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份，用 $NaHCO_3$ (飽和) 鹼化且濃縮以移除 CH_3CN 。殘餘混合物用乙酸乙酯萃取。將萃取物脫水 (Na_2SO_4) 且濃縮，得到呈黑色固體狀之標題化合物 (0.50 g，31%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 162.2 (M+H)。

【1240】 步驟B. 5-溴-6-氟萘并[1,2-d][1,2,3]呋二唑。在 $0^\circ C$ 下向5-氟萘-1-胺 (0.42 g，2.6 mmol) 於 CH_3CN (13 mL) 中之溶液中添加NBS (0.92 g，5.2 mmol)。在 $0^\circ C$ 下攪拌混合物0.5小時且用水 (20 mL) 淬滅。將懸浮液音波處理且過濾，濾餅用水沖洗且風乾，得到棕色固體。將固體溶解於乙酸 (13 mL) 及丙酸 (2.6 mL) 中且將混合物冷卻至 $0^\circ C$ 。添加硝酸鈉 (0.22 g，3.1 mmol)。在 $0^\circ C$ 下攪拌混合物30分鐘且在室溫下攪拌1小時。混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機層脫水 (Na_2SO_4)，濃縮且用乙酸乙酯/己烷 (0-100%) 溶離藉由急驟層析純化，得到呈深棕色固體狀之標題化合物 (0.63 g，91%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 267.0 (M+H)。

【1241】 步驟C. 4-溴-5-氟萘-2-醇。在 $0^\circ C$ 下向5-溴-6-氟萘并[1,2-d][1,2,3]呋二唑 (0.60 g，2.3 mmol) 於EtOH (23 mL) 及THF (11 mL) 中之懸浮液中添加 $NaBH_4$ (0.17 g，4.5 mmol)。在 $0^\circ C$ 下攪拌混合物1.5小時且用 $NaHSO_4$ (2.5%，40 mL) 淬滅。水層用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，脫水 (Na_2SO_4)，

濃縮且用乙酸乙酯/己烷 (0-50%) 溶離藉由急驟層析純化，得到呈淺棕色固體狀之標題化合物 (0.30 g, 55%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.46 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.18 (s, 1H)。

【1242】 步驟D. (2-(((4-溴-5-氟萘-2-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷。在0°C下向4-溴-5-氟萘-2-醇 (0.30 g, 1.2 mmol) 於THF (12 mL) 中之溶液中添加NaH (60%, 60 mg, 1.5 mmol)。在0°C下攪拌混合物5分鐘，接著添加SEM-Cl (0.27 ml, 1.5 mmol)。將混合物升溫至室溫且攪拌1小時。濃縮混合物且用乙酸乙酯/己烷 (0-10%) 溶離藉由急驟層析純化，呈紅色油狀之得到標題化合物 (0.29 g, 62%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃): δ 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 1 H), 5.31 (s, 2H), 3.78 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 0.97 (t, *J*=8.3 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

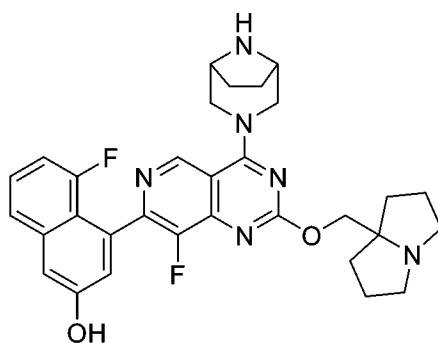
【1243】 步驟E. (2-(((5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷。在N₂下，將1,4-二噁烷 (4.7 mL) 添加至含有(2-(((4-溴-5-氟萘-2-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (0.18 g, 0.47 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.30 g, 1.2 mmol)、PdCl₂(dppf) (38 mg, 0.047 mmol) 及KOAc (0.14 g, 1.4 mmol) 之混合物之燒瓶中。混合物在90°C下加熱2小時，冷卻至室溫且用乙酸乙酯淬滅。過濾混合物，濃縮濾液且用乙酸乙酯/己烷 (0-30%) 溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (0.11 g, 55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 301.2 (M-TMSCH₂CH₂O)。

【1244】 步驟F. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氫雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式)。在N₂下，向含有(2-(((5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲

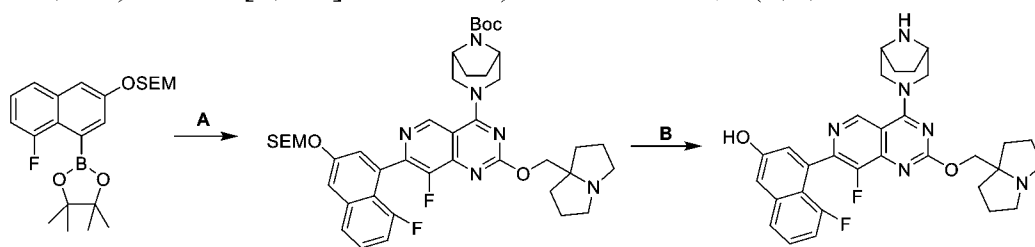
基矽烷 (49 mg, 0.12 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (40 mg, 0.073 mmol)、Pd(OAc)₂ (3.3 mg, 0.015 mmol) 及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯 (12 mg, 0.029 mmol) 之小瓶中相繼添加 CH₃CN (0.73 mL) 及 K₂CO₃ (2.0 M, 0.11 mL, 0.22 mmol)。密封小瓶且混合物在 80°C 下加熱 3 小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型 C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有 0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份, 用 NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用乙酸乙酯萃取。萃取物用水及鹽水洗滌, 脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (26 mg, 44%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 807.3 (M+H)。

【1245】 步驟G. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇參(2,2,2-三氟乙酸酯) (外消旋, 反式)。向含有(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (20 mg, 0.025 mmol) 之小瓶中添加 DCM (0.5 mL) 及 TFA (1 mL)。在室溫下攪拌混合物 0.5 小時且濃縮至乾燥。萃取物藉由製備型 C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有 0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且凍乾, 得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (23 mg, 101%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.3 (M+H)。

實施例367



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇參(2,2,2-三氟乙酸酯)



【1246】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，向含有(2-(((5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (38 mg, 0.090 mmol)、第三丁 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (30 mg, 0.056 mmol)、Pd(OAc)₂ (2.5 mg, 0.011 mmol) 及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯 (9.2 mg, 0.023 mmol) 之小瓶中相繼添加CH₃CN (0.6 mL) 及K₂CO₃ (2.0 M, 85 μL, 0.17 mmol)。密封小瓶且混合物在90℃下加熱2小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗滌且用鹽水洗滌，脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (20 mg, 45%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 789.3 (M+H)。

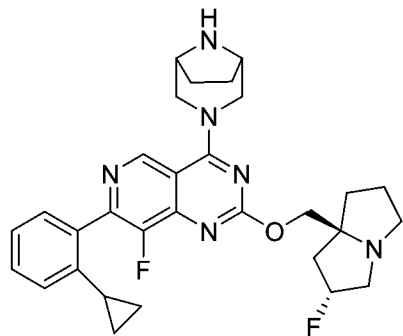
【1247】 步驟B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇參(2,2,2-三

第680頁，共 864 頁(發明說明書)

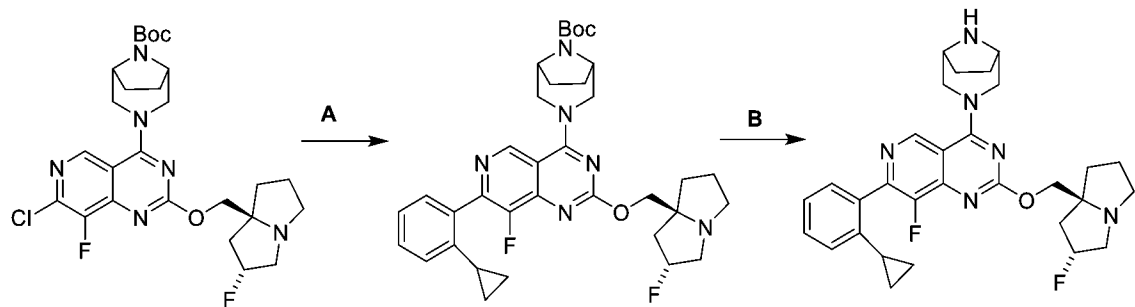
FCP-063857

氟乙酸酯)。向含有(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(20 mg, 0.025 mmol)之小瓶中添加TFA(1 mL)。在室溫下攪拌混合物0.5小時且濃縮至乾燥。萃取物藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且凍乾, 得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(23 mg, 101%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.3 (M+H)。

實施例368



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋, 反式)

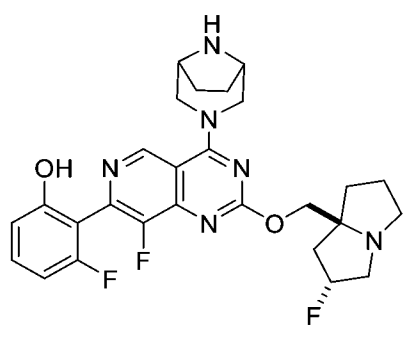


【1248】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)(50 mg, 0.091 mmol)、(2-環丙基苯基)酮酸(30 mg, 0.18 mmol)、

甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (30 mg, 0.036 mmol) 及2 M K₂CO₃水溶液 (0.13 ml, 0.27 mmol) 懸浮於1,4-二噁烷 (1 mL) 中。小瓶用氬氣脫氣，密封且加熱至100°C 保持20小時。將混合物冷卻且濃縮，得到黑色油。萃取物藉由製備型HPLC (5-95% MeCN/H₂O/0.1% TFA, 在15分鐘內) 純化。將反應物分配於DCM與飽和NaHCO₃水溶液之間。分離有機層，經MgSO₄脫水且在真空中濃縮，得到(1R,5S)-3-(7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) (48 mg, 83%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 633.3 (M+H)。

【1249】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽 (外消旋，反式)。用(1R,5S)-3-(7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) 代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽(外消旋，反式) (25 mg, 55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.3 (M+H)。

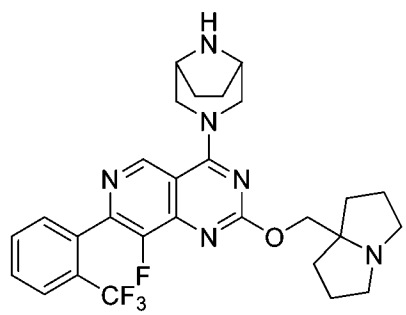
實施例369



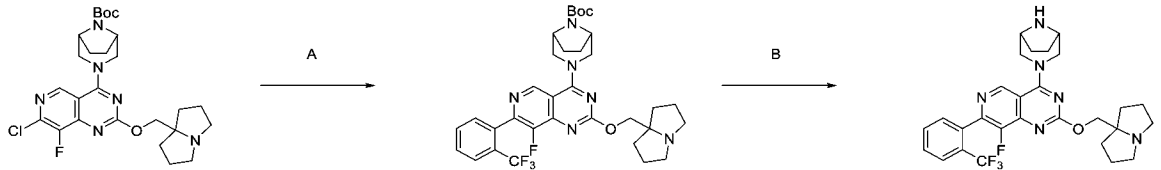
2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟酚（外消旋，反式）

【1250】 在步驟G中用(2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇（外消旋，反式）代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用(2-氟-6-羥基苯基)酮酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇，根據實施例3步驟G-I合成，得到2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-氟酚雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(外消旋，反式)（31 mg，83%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 527.2 (M+H)。

實施例370



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

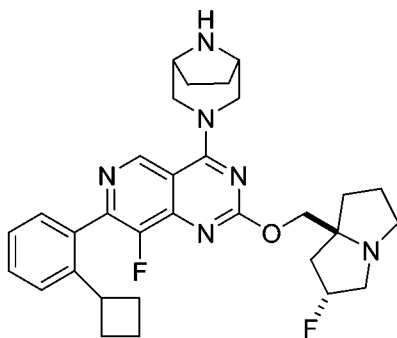


【1251】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第

三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (53 mg, 0.1 mmol)、(2-(三氟甲基)苯基)酮酸 (38 mg, 0.2 mmol) 及XPhos Pd G2 (8 mg, 0.01 mmol) 添加至具有攪拌棒之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加經脫氣之THF (0.2 mL) 及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液 (0.4 ml, 0.2 mmol)。將反應物加熱至40°C保持2小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM) 純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (36 mg, 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 643.3 (M+H)。

【1252】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。將(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (36 mg, 0.056 mmol) 添加至具有攪拌棒之圓底燒瓶中。在室溫下添加DCM (1 mL) 及TFA (0.5 mL) 且攪拌反應物1小時。將反應物濃縮至乾燥且萃取物經由逆相層析 (C18，含0-80% MeCN之水 (具有0.1% TFA)) 純化。合併含有產物之溶離份，冷凍且凍乾，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (35 mg, 82%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 543.3 (M+H)。

實施例371

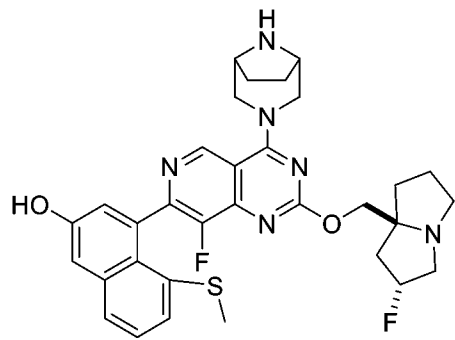


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丁基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

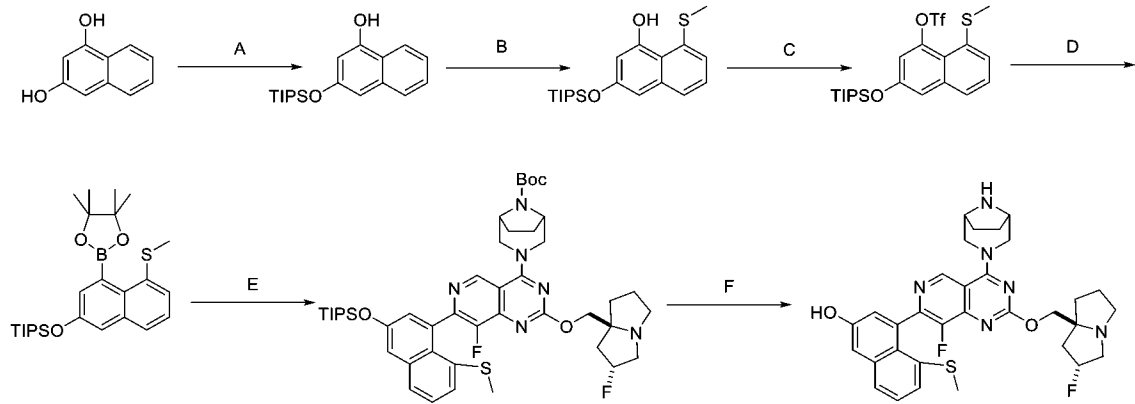
【1253】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-環丁基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用(2-環丁基苯基)酮酸代替(2-環丙基苯基)酮酸，根據實施例368步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(7-(2-環丁基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（30 mg，51%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 647.3 (M+H)。

【1254】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丁基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(7-(2-環丁基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丁基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）（9.0 mg，31%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 547.3 (M+H)。

實施例372



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-(甲硫基)萘-2-醇（外消旋，反式）



【1255】 步驟A. 3-((三異丙基矽基)氧基)萘-1-醇。在室溫下攪拌1,3-二羥基萘（2.0 g，13 mmol）、N,N-二甲基甲醯胺（13 mL）、1H-咪唑（1.3 g，19 mmol）及氯三異丙基矽烷（2.9 ml，14 mmol）之混合物隔夜。將反應混合物分配於水（50 mL）與MTBE（50 mL）之間。有機層用水（15 mL）洗滌且用鹽水（15 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，在真空中濃縮且用5至20% EtOAc/己烷在矽膠上層析，得到呈無色油狀之產物（1.0 g，26%）。首先溶離之異構體為所需產物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.03 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J*=8.0, 6.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J*=8.0, 6.0, 1.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 1.31 (sept, *J*=7.7 Hz, 3H), 1.13 (d, *J*=7.4 Hz, 18 H)。

【1256】 步驟B. 8-(甲硫基)-3-((三異丙基矽基)氧基)萘-1-醇。向經攪拌之2.5 M 正丁基鋰（2.7 ml，6.7 mmol）於己烷中之溶液中逐滴添加N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺（0.29 ml，1.9 mmol）且在室溫下攪拌混合物30分鐘。將反

應混合物冷卻至 -20°C 且經10分鐘逐滴添加3-((三異丙基矽基)氧基)萘-1-醇 (0.61 g, 1.9 mmol) 於四氫呋喃 (1 mL) 中之溶液。將反應混合物升溫至室溫且攪拌24小時。將混合物冷卻至 -10°C 且逐滴添加1,2-二甲基二硫烷 (0.51 mL, 5.8 mmol)。經10分鐘將混合物升溫至室溫，用MTBE (3 mL) 稀釋且用1 M HCl淬滅。將混合物分配於水 (10 mL) 與MTBE (10 mL) 之間且分離各層。有機層用水 (5 mL) 洗滌且用鹽水 (5 mL) 洗滌且經 Na_2SO_4 脫水。在 N_2 流下蒸發有機層且用2% EtOAc/己烷在矽膠上層析，得到呈黃色油狀之所需產物 (0.32 g, 45%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 10.75 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.32 (sept, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=7.4$ Hz, 18H)。

【1257】 步驟C. 三氟甲烷磺酸8-(甲硫基)-3-((三異丙基矽基)氧基)萘-1-基酯。將經攪拌之8-(甲硫基)-3-((三異丙基矽基)氧基)萘-1-醇 (0.32 g, 0.87 mmol) 及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (0.23 mL, 1.3 mmol) 於二氯甲烷 (9 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C 且逐滴添加三氟甲烷磺酸酐 (0.18 mL, 1.0 mmol)。攪拌反應混合物同時升溫至室溫隔夜。且分配於0.5 M NaHCO_3 (10 mL) 與己烷 (10 mL) 之間。有機相用水 (5 mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，在 N_2 流下蒸發且用2% EtOAc/己烷在矽膠上層析，得到呈黃色油狀之所需產物 (0.31 g, 72%)。

【1258】 步驟D. 三異丙基((5-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)矽烷。將三氟甲烷磺酸8-(甲硫基)-3-((三異丙基矽基)氧基)萘-1-基酯 (0.10 g, 0.20 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (0.15 g, 0.61 mmol)、乙酸鉀 (60 mg, 0.61 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (16 mg, 0.020 mmol) 及1,4-二噁烷 (0.5 mL) 之混合物脫氣且在 N_2 下，在攪拌下加熱至 80°C 保持3小時。將反應混合物冷卻至室溫且分配於0.5 M NaHCO_3 (10 mL) 與MTBE (15 mL) 之間。有機相用水 (5 mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，在真空中蒸發且用

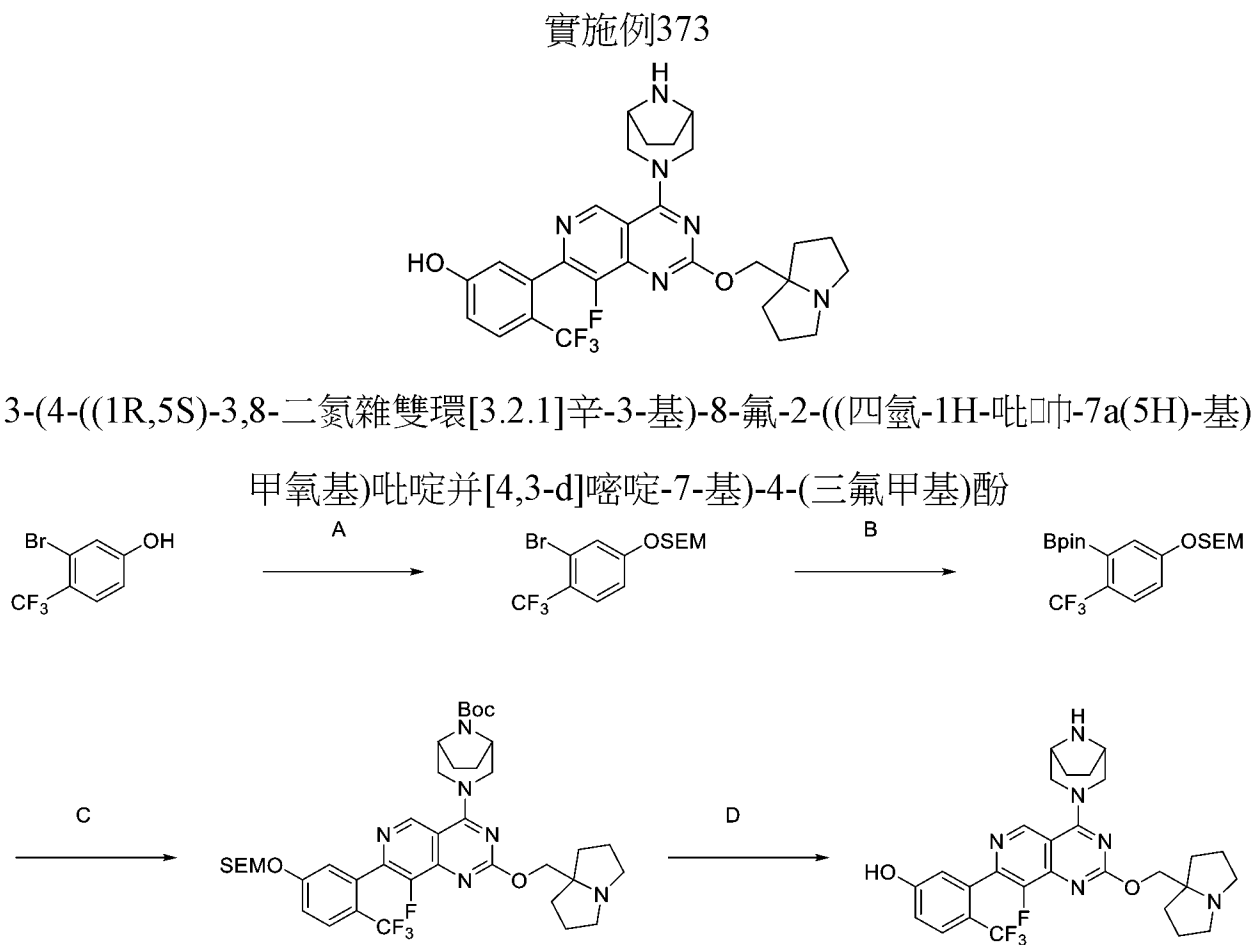
2% EtOAc/己烷在矽膠上層析，得到呈無色結晶固體狀之所需產物(64 mg, 67%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.65-7.57 (m, 2H), 7.33 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 12H), 1.32 (sept, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=7.4$ Hz, 18H)。

【1259】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(甲硫基)-3-((三異丙基矽基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋，反式)。將經攪拌之(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋，反式)(35 mg, 0.064 mmol)、三異丙基((5-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)矽烷(64 mg, 0.14 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.3 mg, 0.0064 mmol)、1,4-二噁烷(0.6 mL)及2 M Na_2CO_3 (95 μL , 0.19 mmol)之混合物脫氣且在 N_2 下加熱至80°C保持16小時。將反應混合物冷卻至室溫且分配於水(10 mL)與EtOAc(10 mL)之間。有機相用鹽水(5 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且在真空中蒸發。用5至99% MeCN- H_2O +0.1% TFA溶離，對該物質進行逆相層析，得到呈黃色固體狀之所需產物(12 mg, 22%)。

【1260】 步驟F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-(甲硫基)萘-2-醇(外消旋，反式)。將經攪拌之(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(甲硫基)-3-((三異丙基矽基)氧基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋，反式)(12 mg, 0.014 mmol)於DCM中之溶液冷卻至-20°C且添加含4 M 氯化氫之二噁烷(0.35 ml, 1.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1.5小時，用氯仿稀釋，冷卻至-70°C且在高真空中蒸發。將殘餘物溶解於含1 M 氟化四丁基銨之THF(0.14 ml, 0.14 mmol)中

且在室溫下攪拌15分鐘。溶液用水性緩衝液pH 8 (3 mL) 稀釋且用NaCl飽和化。溶液用DCM (5×7 mL) 及10% MeOH/DCM (3×5 mL) 萃取。用逆相管柱對合併之有機相進行層析(C18, 使用5-95% MeCN/H₂O+0.1% TFA) 且游離鹼化(Agilent PL-HCO3 MP SPE管), 得到呈黃色固體狀之目標產物 (6.0 mg, 65%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 605.3 (M+H)。



【1261】 步驟A. (2-((3-溴-4-(三氟甲基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷。將3-溴-4-(三氟甲基)酚 (0.50 g, 2.1 mmol) 及THF (21 mL) 添加至具有攪拌棒之圓底燒瓶中。將圓底燒瓶冷卻至0℃, 接著一次性添加60%氫化鈉 (60 mg, 2.49 mmol)。在0℃下攪拌反應物15分鐘, 接著逐滴添加SEM-Cl (0.44 ml, 2.5 mmol)。將反應物升溫至室溫且攪拌45分鐘。反應物用H₂O稀釋且用DCM萃取2次。合併DCM層, 用Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽, 己烷) 純化

萃取物，得到(2-((3-溴-4-(三氟甲基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (0.45 g, 58%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.76 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.01 (s, 9H)。

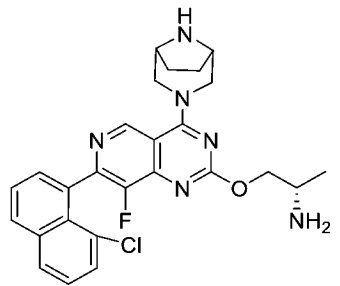
【1262】 步驟B. 三甲基(2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)甲氧基)乙基)矽烷。將(2-((3-溴-4-(三氟甲基)苯氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷 (0.45 g, 1.2 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.92 g, 3.6 mmol)、乙酸鉀 (0.36 mg, 3.6 mmol)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈹二氯甲烷加合物 (0.20 g, 0.24 mmol) 及二噁烷 (6.0 mL) 添加至具有攪拌棒之小瓶中。小瓶用N₂充氣15分鐘且將反應物加熱至95°C保持5小時。反應物用H₂O稀釋且用己烷萃取2次。合併己烷層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，己烷) 純化萃取物，得到三甲基(2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)甲氧基)乙基)矽烷 (0.29 g, 58%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.75 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.36 (s, 12H), 0.94 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9 H)。

【1263】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (53 mg, 0.1 mmol)、三甲基(2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)甲氧基)乙基)矽烷 (63 mg, 0.15 mmol) 及XPhos Pd G2 (16 mg, 0.02 mmol) 添加至具有攪拌棒之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加經脫氣之THF (0.2 mL) 及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液 (0.4 ml，

0.2 mmol)。將反應物加熱至40℃保持2小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析（二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM）純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（41 mg，53%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 789.4 (M+H)。

【1264】 步驟D. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲基)酚雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。將(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（41 mg，0.053 mmol）添加至具有攪拌棒之圓底燒瓶中。在室溫下添加DCM（1 mL）及TFA（0.5 mL）且攪拌反應物1小時。濃縮反應物且萃取物經由逆相層析（C18，含0-80% MeCN之水（具有0.1% TFA））純化。合併含有產物之溶離份，冷凍且凍乾，得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲基)酚雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（30 mg，72%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 559.3 (M+H)。

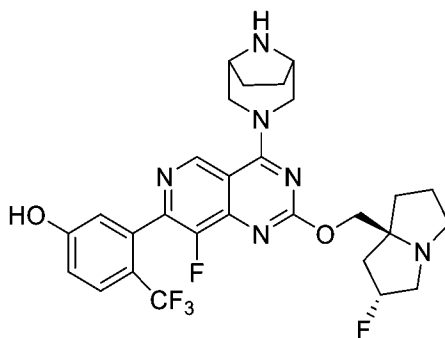
實施例374



(S)-1-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙-2-胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【1265】 根據用BOC-L-丙胺醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啉-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用2步驟I進行去保護來合成（9 mg，23%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 493.2 (M+H)。

實施例375



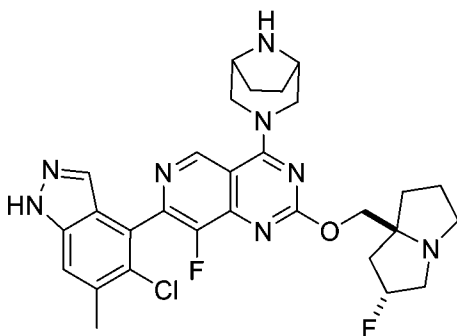
3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲基)酚（外消旋，反式）

【1266】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用三甲基(2-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)苯氧基)甲氧基)乙基)矽烷代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（43 mg，59%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 807.3 (M+H)。

【1267】 步驟B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲基)酚雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲基)-5-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)苯基)吡啶

并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式)代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式),根據實施例417步驟B合成,得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(三氟甲基)酚雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(外消旋,反式)(30 mg, 59%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.3 (M+H)。

實施例376

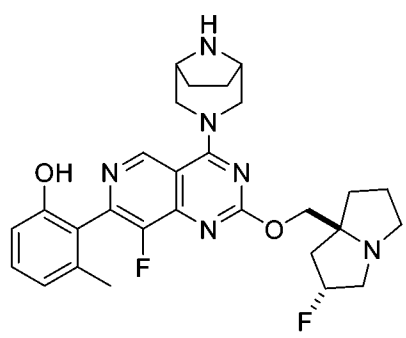


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋,反式)

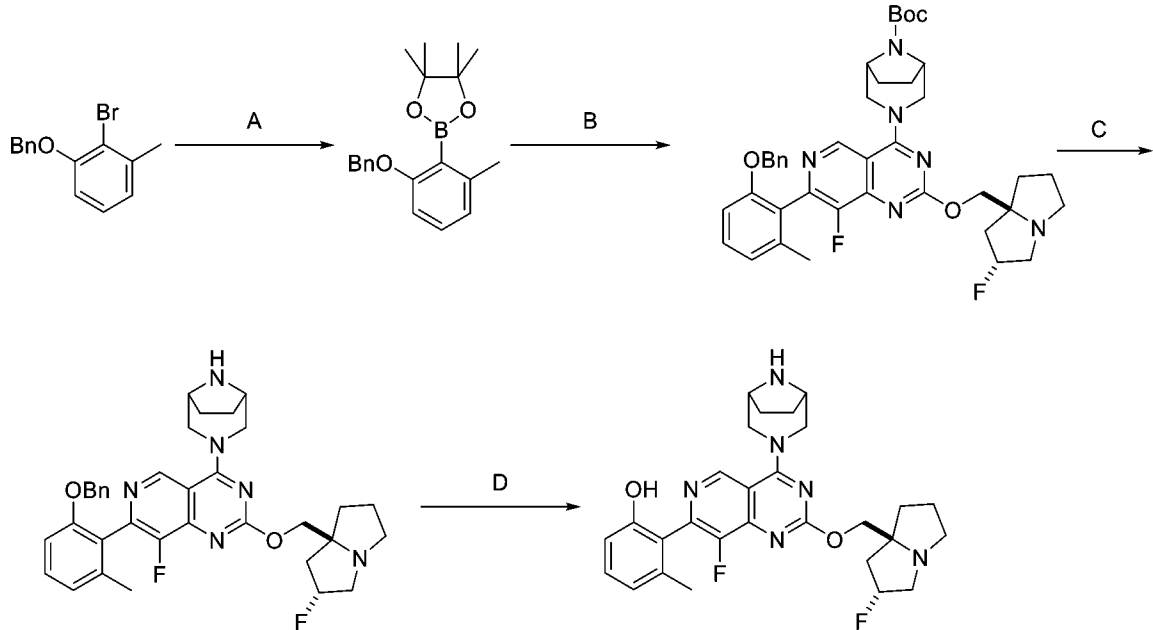
【1268】 在步驟G中用(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇(外消旋,反式)代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用5-氯-6-甲基-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇,根據實施例3步驟G-I合成,得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(5-氯-6-甲基-1H-咪唑-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋,反式)(18 mg, 59%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 581.3 (M+H)。

實施例377

第693頁, 共 864 頁(發明說明書)



2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-甲基酚（外消旋，反式）



【1269】 步驟A. 2-(2-(苯甲氧基)-6-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜

硼烷。在圓底燒瓶中，在N₂下，將四氫呋喃（7 mL）冷卻至-78℃。經2分鐘逐滴添加正丁基鋰（0.35 mL，0.87 mmol），接著添加1-(苯甲氧基)-2-溴-3-甲基苯（0.20 g，0.72 mmol）於THF（0.5 mL）中之溶液。攪拌溶液1小時且逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（0.16 g，0.87 mmol）。攪拌反應混合物同時升溫至室溫隔夜。反應物用0.5 M NaHCO₃（10 mL）淬滅且用MTBE（15 mL）萃取。有機相且用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水，在真空中蒸發且用2% EtOAc/己烷溶離在矽膠上層析，得到呈無色結晶固體狀之所需產物（0.14 g，59%）。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.50-7.43 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J =7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.36

(s, 3H), 1.30 (s, 12H)。

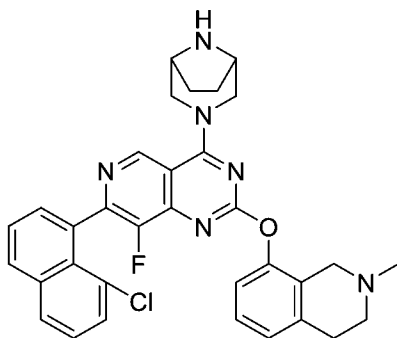
【1270】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(2-(苯甲氧基)-6-甲基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (50 mg, 0.091 mmol)、2-(2-(苯甲氧基)-6-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (64 mg, 0.20 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.0091 mmol)、1,4-二噁烷 (1 mL) 及2 M Na₂CO₃ (0.14 mL, 0.27 mmol) 之混合物脫氣且在N₂下, 在80°C下攪拌3天。將反應混合物冷卻至室溫, 分配於水 (10 mL) 與 EtOAc (10 mL) 之間且分離各層。有機相用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 在真空中蒸發且用2至4% MeOH/DCM溶離在矽膠上層析, 得到呈無色固體狀之所需產物 (30 mg, 46%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 713.4 (M+H)。

【1271】 步驟C. 7-(2-(苯甲氧基)-6-甲基苯基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋, 反式)。將經攪拌之 (1R,5S)-3-(7-(2-(苯甲氧基)-6-甲基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (30 mg, 0.042 mmol) 於DCM中之溶液在冰-鹽浴上冷卻且添加含4 M氯化氫之二噁烷 (0.53 mL, 2.1 mmol)。攪拌反應混合物同時升溫至室溫保持2小時。混合物在真空中蒸發, 用2 M Na₂CO₃鹼化且用DCM (3×5 mL) 萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水, 過濾且在N₂下蒸發隔夜。該物質以粗物質形式用於下一反應中。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 613.3 (M+H)。

【1272】 步驟D. 2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-甲基酚 (外消旋, 反

式)。將7-(2-(苯甲氧基)-6-甲基苯基)-4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋,反式)(26 mg, 0.042 mmol)、甲醇(4 mL)及10% 鈣/碳(20 mg)之混合物脫氣且在氫氣氛圍下攪拌5小時。反應混合物經矽藻土過濾,在真空中蒸發濾液且在逆相管柱上層析(C18, Gilson, 用5-95% MeCN/H₂O+0.1% TFA溶離)。含有產物之溶離份在真空中濃縮,用磷酸鹽緩衝液鹼化至pH 10且用DCM萃取兩次,得到呈無色固體狀之產物(4.0 mg, 18%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 523.3 (M+H)。

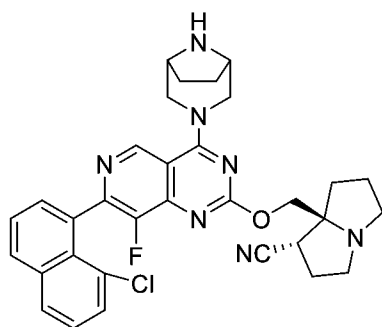
實施例378



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

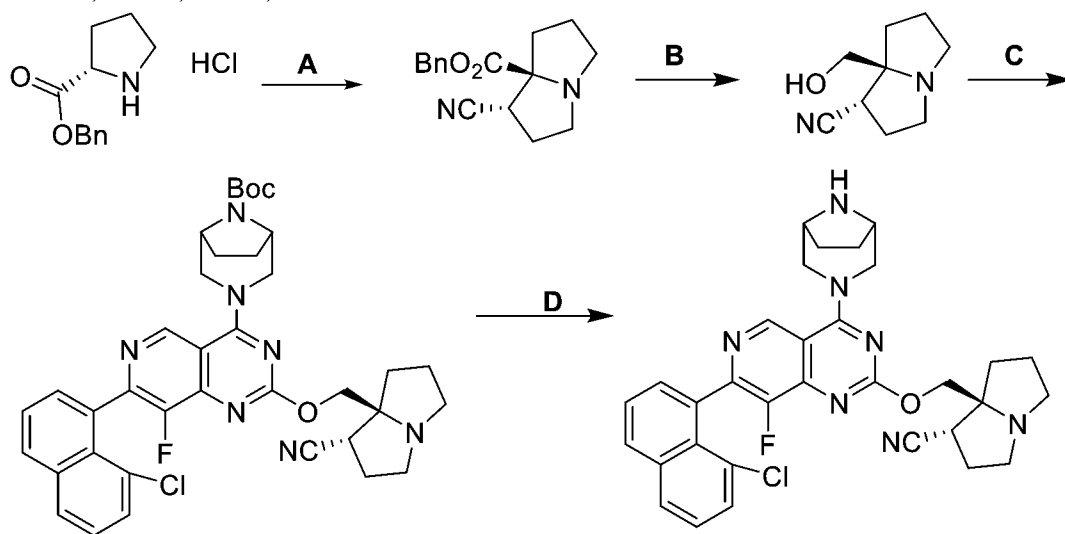
【1273】 在步驟A中用2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-醇代替(R)-(1-甲基吡咯啶-3-基)甲醇,根據實施例356合成,得到呈雙三氟乙酸鹽形式之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-基)氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(45 mg, 60%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 581.2 (M+H)。

實施例379



7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]

嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡吡-1-甲腈 (反式非對映異構體之混合物)



【1274】 步驟A. 1-氰基四氫-1H-吡吡-7a(5H)-甲酸苯甲酯 (反式非對映異構體之混合物)。向L-脯胺酸苯甲酯鹽酸鹽 (0.24 g, 1.0 mmol)、多聚甲醛 (30 mg, 1.0 mmol) 及丙烯腈 (0.10 ml, 1.5 mmol) 於Et₃N (0.14 ml, 1.02 mmol) 及甲苯 (4 mL) 中之混合物中添加AgOAc (0.17 g, 1.0 mmol)。在黑暗中在50°C下攪拌混合物1.5小時，冷卻至室溫，過濾且濾餅用MTBE洗滌。濃縮濾液且用乙酸乙酯/己烷 (0-35%) 溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈無色油狀之標題化合物 (0.22 g, 80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 271.2 (M+H)。

【1275】 步驟B. 7a-(羥基甲基)六氫-1H-吡吡-1-甲腈 (反式非對映異構體之混合物)。在0°C下，向1-氰基四氫-1H-吡吡-7a(5H)-甲酸苯甲酯 (反式非對映異構體之混合物) (0.13 g, 0.49 mmol) 於THF (3 mL) 中之溶液中添加LiBH₄ (1.0 M, 0.49 ml, 0.49 mmol)。在室溫下攪拌溶液5小時。用羅氏鹽 (Rochelle's salt)

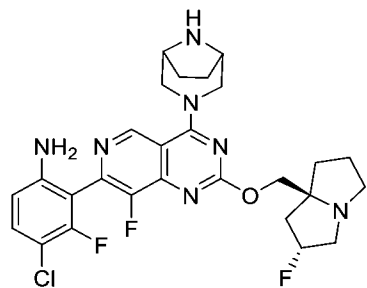
(1.0 M, 1.0 mL) 淬滅混合物且在室溫下攪拌10分鐘。混合物用乙酸乙酯萃取 (2 mL×5)。濃縮合併之萃取物且用乙酸乙酯/己烷 (0-50%) 溶離藉由急驟層析純化萃取物, 得到呈無色油狀之標題化合物(41 mg, 51%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 167.2 (M+H)。

【1276】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-氰基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (反式非對映異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (27 mg, 0.049 mmol)、Cs₂CO₃ (64 mg, 0.19 mmol)、7a-(羥基甲基)六氫-1H-吡啶-1-甲腈 (反式非對映異構體之混合物) (16 mg, 0.10 mmol) 及DMA (0.4 mL) 之混合物加熱至110°C 保持5小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗滌且用鹽水洗滌且脫水 (Na₂SO₄)。濃縮溶液, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (4.0 mg, 12%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 684.3 (M+H)。

【1277】 步驟D. 7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡啶-1-甲腈 (反式非對映異構體之混合物)。在室溫下, 向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((1-氰基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (反式非對映異構體之混合物) (4.0 mg, 0.0058 mmol) 於DCM (0.5 mL) 中之溶液中添加TFA (0.25 mL)。在室溫下攪拌溶液0.5小時且濃縮至乾燥。萃取物藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM萃取。將合併之萃取物脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (3.0 mg, 88%)。

LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 584.2 (M+H) 。

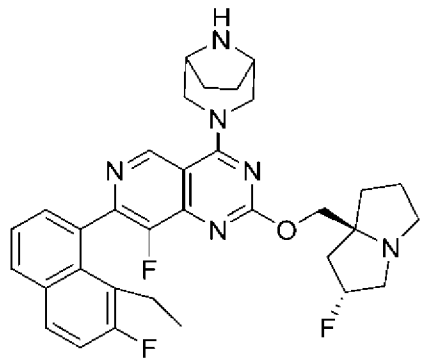
實施例380



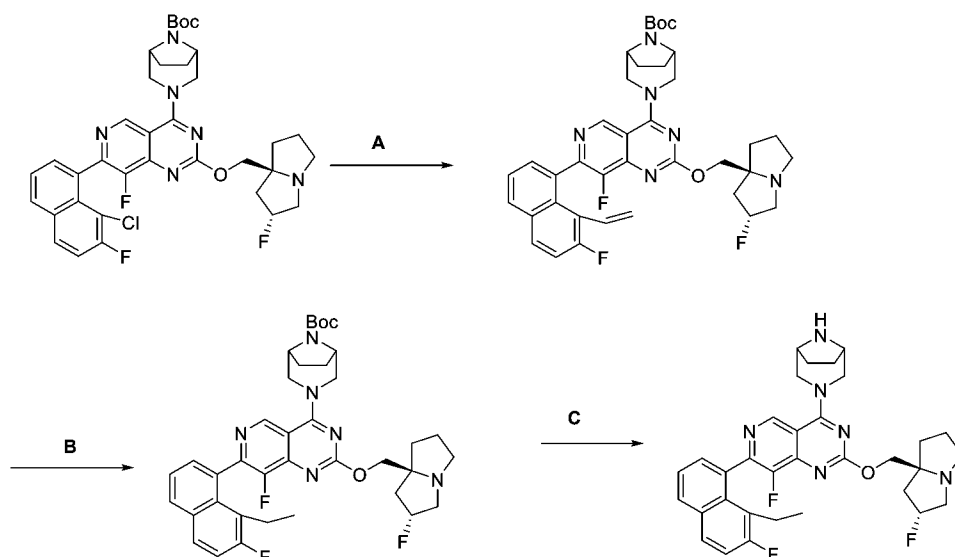
2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-氯-3-氟苯胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（外消旋，反式）

【1278】 根據實施例196，在步驟A中用(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（外消旋，反式）代替(四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇且在步驟B中用(6-胺基-3-氯-2-氟苯基)酮酸代替2,2-二氟苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-酮酸來合成，得到2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-氯-3-氟苯胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(外消旋，反式)（5.6 mg，39%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 560.2 (M+H) 。

實施例381



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1279】 (1R,5S)-3-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在步驟C中用2-(8-氯-7-氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（根據實施例44步驟A-C合成）代替2-(8-氯萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷且在步驟H中用(2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇（外消旋，反式）代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇，根據實施例29步驟A-H合成（49 mg，40%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 695.2 $[M+H]^+$ 。

【1280】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-乙基萘-1-基)-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：在密封小瓶中，用Ar吹掃(1R,5S)-3-(7-(8-氯-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（49 mg，0.07 mmol）、乙基三氟硼酸鉀（0.028 g，0.21 mmol）、氟化銫（0.048 g，0.32 mmol）及肆(三苯基磷)鈰(0)（0.008 g，0.007 mmol）於二噁烷（2.8 mL）及水（0.54 mL）中之混合物且在95°C下加熱18小時。將混合物分配於水（10 mL）與EtOAc（10 mL）之間。水層用EtOAc（2×10 mL）萃取。合併之有機相用鹽水（10 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-乙基萘-1-基)-2-((2-氟四氫-

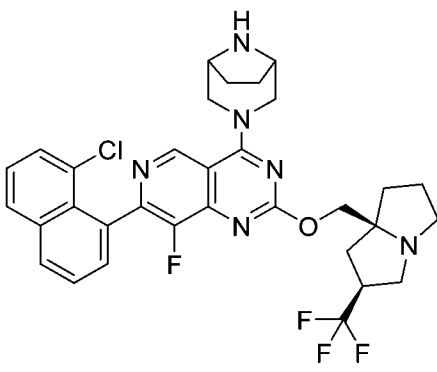
1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式),其以粗物質形式用於下一反應中。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 687.3 $[M+H]^+$ 。

【1281】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯: 用20% Pd(OH)₂/C (5 mg) 處理(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-乙基萘-1-基)-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式)(48 mg, 0.07 mmol) 於EtOH (2 mL) 中之溶液且在H₂氛圍下攪拌16小時。混合物用甲醇(2 mL)處理,再添加Pd(OH)₂/C (10 mg)且在H₂氛圍下攪拌16小時。再添加Pd(OH)₂/C (10 mg) 且漿料在H₂氛圍下再攪拌16小時。混合物經GF紙過濾且濃縮濾液。用0-7.5% MeOH/DCM溶離藉由急驟管柱層析純化萃取物,得到(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式)(19 mg, 39%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 689.3 $[M+H]^+$ 。

【1282】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋,反式): 用含4 N HCl之二噁烷(0.5 mL)處理(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式)(18.5 mg, 0.03 mmol) 於DCM(0.5 mL)中之溶液。在環境溫度下攪拌反應物1小時且濃縮。藉由Gilson製備型HPLC(5-95% ACN/水+0.1% TFA作為調節劑)純化萃取物。凍乾,得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二三氟乙酸鹽(外消旋,反式)

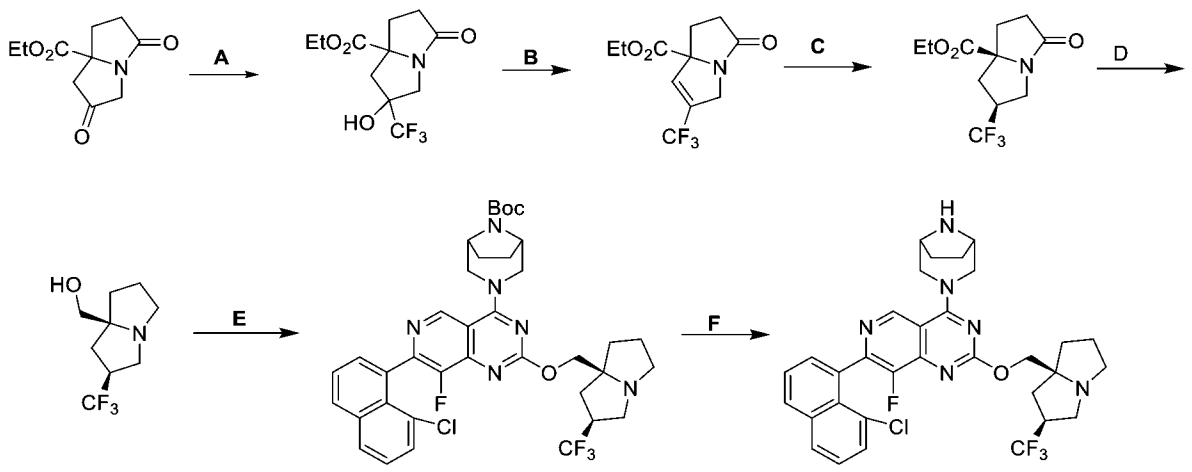
(11 mg , 51%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 589.3 [M+H] 。

實施例382



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aS)-2-(三
氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶)

(順式非對映異構體之混合物)



【1283】 步驟A. 2-羥基-5-側氧基-2-(三氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸
乙酯。在0℃下向2,5-二側氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯 (0.42 g , 2.0 mmol)
於THF (5 mL) 中之溶液中相繼添加(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.31 ml , 2.1 mmol)
及TBAF (1.0 M於THF中 , 3.0 ml , 3.0 mmol) 。將混合物升溫至室溫且攪拌20小
時。添加(三氟甲基)三甲基矽烷 (0.059 ml , 0.40 mmol) 且攪拌混合物20小時。
向混合物中添加飽和NH₄Cl (2 mL) 。在室溫下攪拌反應物10分鐘且添加TBAF
(1.0 ml , 0.020 ml , 0.020 mmol) 。在室溫下攪拌混合物1小時且用水淬滅。混合
物用乙酸乙酯/己烷 (1:1) 萃取。將有機萃取物脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮, 得到呈

棕色油狀之粗標題化合物 (0.49 g, 87%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 282.2 (M+H)。

【1284】 步驟B. 3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯。在室溫下在N₂下，向2-羥基-5-側氧基-2-(三氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯 (0.50 g, 1.8 mmol) 於吡啶 (12 mL) 中之溶液中添加亞硫醯氯 (1.3 ml, 18 mmol)。混合物在80°C下加熱1小時，冷卻至室溫且濃縮至乾燥。殘餘物用HCl (1 M, 80 mL) 稀釋且用EtOAc萃取2次。合併之萃取物用HCl (1 M, 30 mL) 及NaHCO₃ (飽和) 洗滌。將EtOAc層脫水 (Na₂SO₄)，濃縮且殘餘物用乙酸乙酯/己烷 (0-50%) 溶離藉由急驟層析純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (0.17 g, 37%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 264.2 (M+H)。

【1285】 步驟C. 5-側氧基-2-(三氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯 (順式非對映異構體之混合物)。在H₂氣球下在室溫下，攪拌3-側氧基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯 (0.16 g, 0.59 mmol)、Pd-C (10%, 31 mg, 0.029 mmol) 及乙醇 (6 mL) 之混合物2小時。混合物經矽藻土過濾且濃縮濾液，得到呈無色油狀之粗標題化合物 (0.16 g, 101%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 266.1 (M+H)。

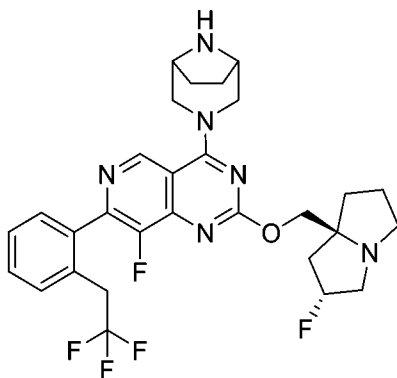
【1286】 步驟D. (2-(三氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (順式非對映異構體之混合物)。在0°C下向5-側氧基-2-(三氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸乙酯 (順式非對映異構體之混合物) (0.15 g, 0.57 mmol) 於THF (3 mL) 中之溶液中逐滴添加LAH (2.4 M, 於THF中, 0.47 ml, 1.13 mmol)。溶液在60°C下加熱3小時。將混合物冷卻至0°C且添加羅氏鹽 (1 M, 0.5 mL)。在0°C下攪拌混合物10分鐘。過濾懸浮液且用THF洗滌固體。濃縮合併之濾液，得到呈白色固體狀之粗標題化合物 (80 mg, 68%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 210.3 (M+H)。

【1287】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-(三氟甲基)四氫-

1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(順式非對映異構體之混合物)。在0°C下向(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(27 mg, 0.049 mmol)及(2-(三氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇(順式非對映異構體之混合物)(15 mg, 0.073 mmol)於THF(0.50 mL)中之溶液中添加NaH(60%, 3.9 mg, 0.097 mmol)。在0°C下攪拌溶液30分鐘且在室溫下攪拌6小時。溶液藉由製備型C18 HPLC(Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA))純化。合併所需溶離份且濃縮以移除CH₃CN。溶液用NaHCO₃(飽和)鹼化且用乙酸乙酯萃取。將萃取物脫水(Na₂SO₄)且濃縮,得到呈白色固體狀之標題化合物(22 mg, 62%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 727.2 (M+H)。

【1288】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-(三氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(順式非對映異構體之混合物)。向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-(三氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(順式非對映異構體之混合物)(22 mg, 0.030 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液中添加TFA(0.50 mL)。在室溫下攪拌溶液0.5小時且濃縮。萃取物藉由製備型C18 HPLC(Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA))純化。合併所需溶離份且凍乾,得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(22 mg, 73%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 627.2 (M+H)。

實施例383



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

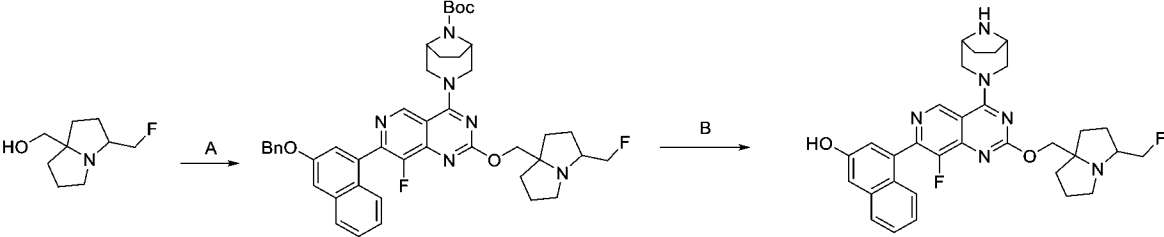
【1289】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用4,4,5,5-四甲基-2-(2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（40 mg，65%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 675.3 (M+H)。

【1290】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）（26 mg，67%）。

LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 575.3 (M+H) 。



4-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇（異構體之混合物）

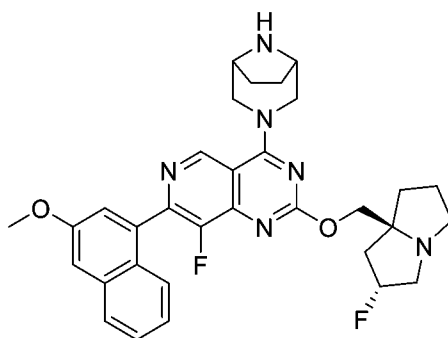


【1291】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（異構體之混合物）。在密封小瓶中，將(3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇（異構體之混合物，根據實施例400步驟A-I合成，10 mg，0.06 mmol）、(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-2-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（54 mg，0.087 mmol）、RuPhos Pd Gen3 precatalyst（5 mg，0.006 mmol）及Cs₂CO₃（75 mg，0.23 mmol）於1,4-二噁烷（0.5 mL）中之溶液用氬氣充氣5分鐘且加熱至90℃隔夜。溶液藉由矽膠層析（1-20% MeOH/DCM（具有1% NH₄OH作為調節劑））純化。合併含有產物之溶離份且濃縮，得到(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（異構體之混合物）（19 mg，43%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos):

m/z 763.4 (M+H)。

【1292】 步驟B. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (異構體之混合物)。在-78°C下向(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (異構體之混合物) (19 mg, 0.025 mmol) 於二氯甲烷 (0.5 mL) 中之溶液中添加1,2,3,4,5-五甲基苯 (18 mg, 0.12 mmol) 及三氯硼烷 (130 μ L, 0.12 mmol)。在-78°C下攪拌溶液30分鐘且在0°C下攪拌1小時。溶液用NaHCO₃淬滅且與4:1 DCM:IPA一起分配。有機物用鹽水洗滌, 用Na₂SO₄脫水, 過濾, 濃縮且藉由逆相管柱純化 (5-95% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑))。合併含有產物之溶離份且分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。有機物用鹽水洗滌, 用Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮, 得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (異構體之混合物) (3.5 mg, 25%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3 (M+H)。

實施例385



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-甲氧基萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋, 反式)

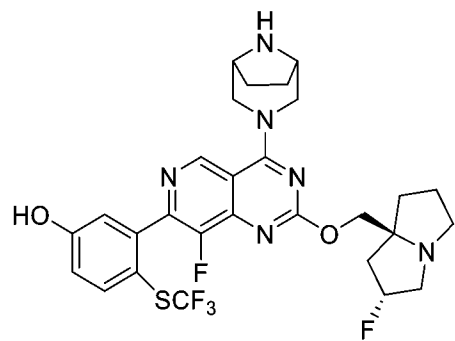
【1293】 根據在步驟G中用(2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲醇 (外消旋,

第707頁, 共 864 頁(發明說明書)

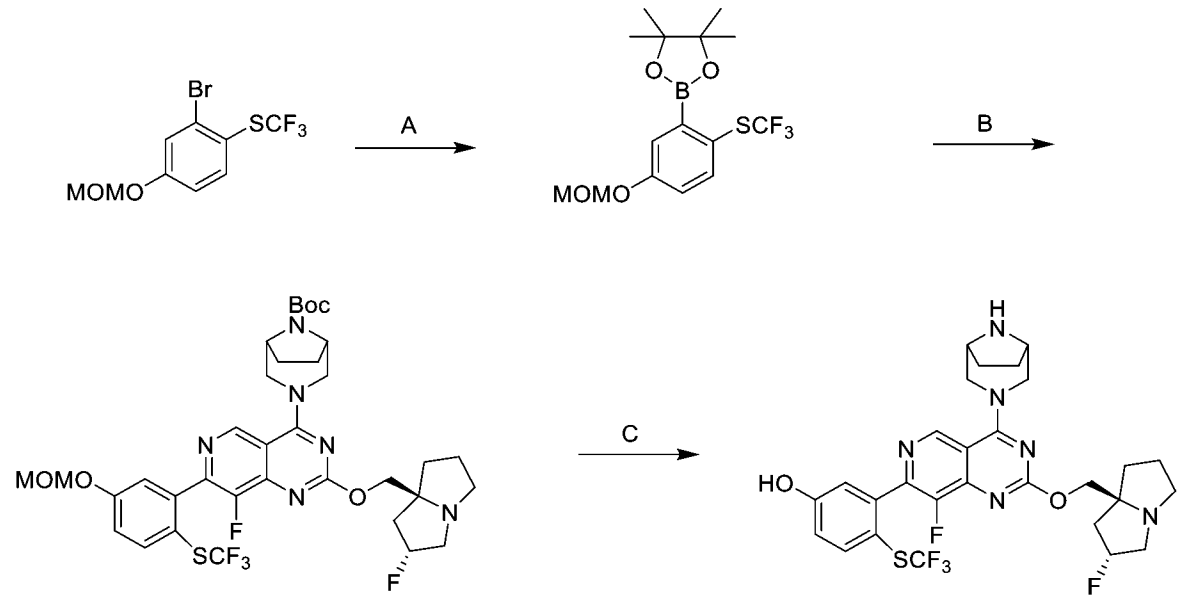
FCP-063857

反式) 代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用(3-甲氧基萘-1-基)酮
酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇進行實施例3步驟G-H, 接
著使用實施例391步驟A進行去保護來合成, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環
[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-甲氧基萘-1-
基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋, 反式) (38 mg, 85%)。LCMS (MM-ES+APCI,
Pos): m/z 573.3 (M+H)。

實施例386



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-
基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-((三氟甲基)硫基)酚 (外消旋, 反式)



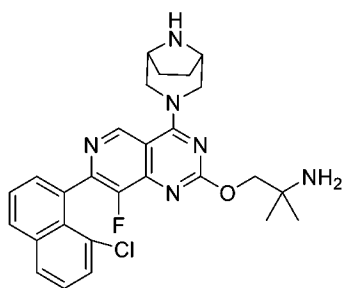
【1294】 步驟A. 2-(5-(甲氧基甲氧基)-2-((三氟甲基)硫基)苯基)-4,4,5,5-四
甲基-1,3,2-二氧雜硼烷. 用(2-溴-4-(甲氧基甲氧基)苯基)(三氟甲基)硫烷代替三氟

甲烷磺酸2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯酯，根據實施例399步驟E合成，得到2-(5-(甲氧基甲氧基)-2-((三氟甲基)硫基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (50 mg, 55%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【1295】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)。用2-(5-(甲氧基甲氧基)-2-((三氟甲基)硫基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (49 mg, 72%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 753.3 (M+H)。

【1296】 步驟C. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-((三氟甲基)硫基)酚 (外消旋, 反式)。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-(甲氧基甲氧基)-2-((三氟甲基)硫基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) 代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例422步驟B合成，得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-((三氟甲基)硫基)酚 (外消旋, 反式) (29 mg, 73%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 609.2 (M+H)。

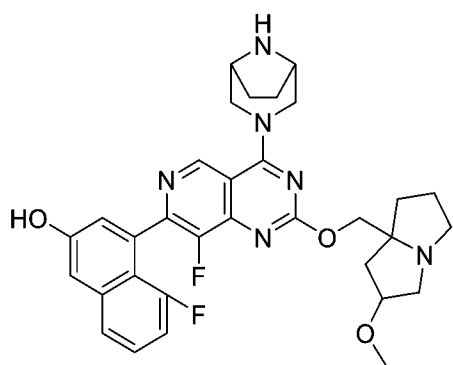
實施例387



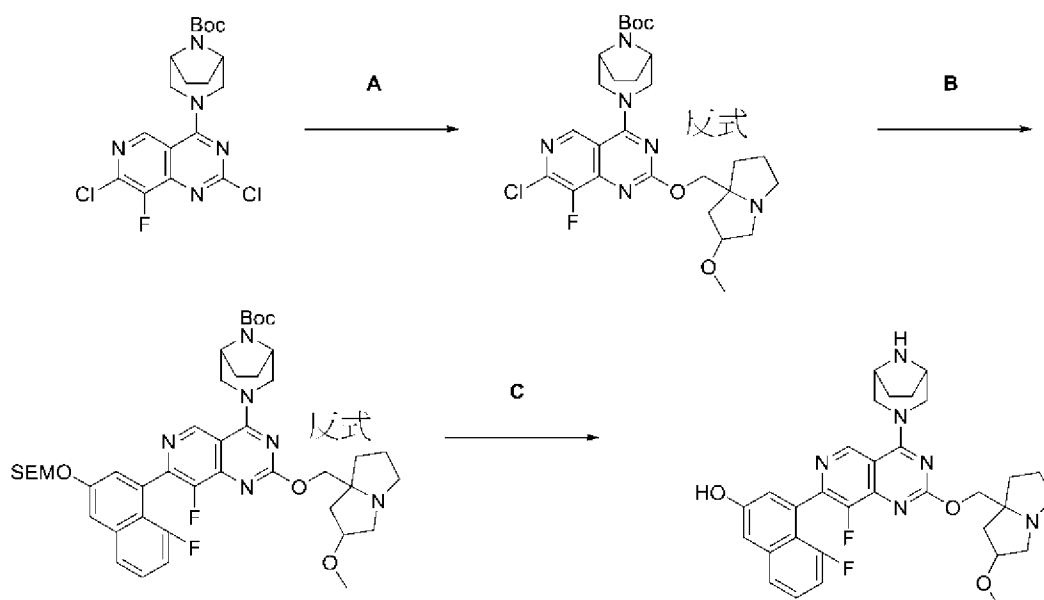
(S)-1-((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)丙-2-胺 雙(2,2,2-三氟乙酸酯)

【1297】 根據用N-Boc-2-胺基-2-甲基-1-丙醇代替(S)-(1-異丙基吡咯啶-2-基)甲醇進行實施例29步驟H，接著使用2步驟I進行去保護來合成(28 mg，30%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 507.2 (M+H)。

實施例388



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇（反式非對映異構體之混合物）



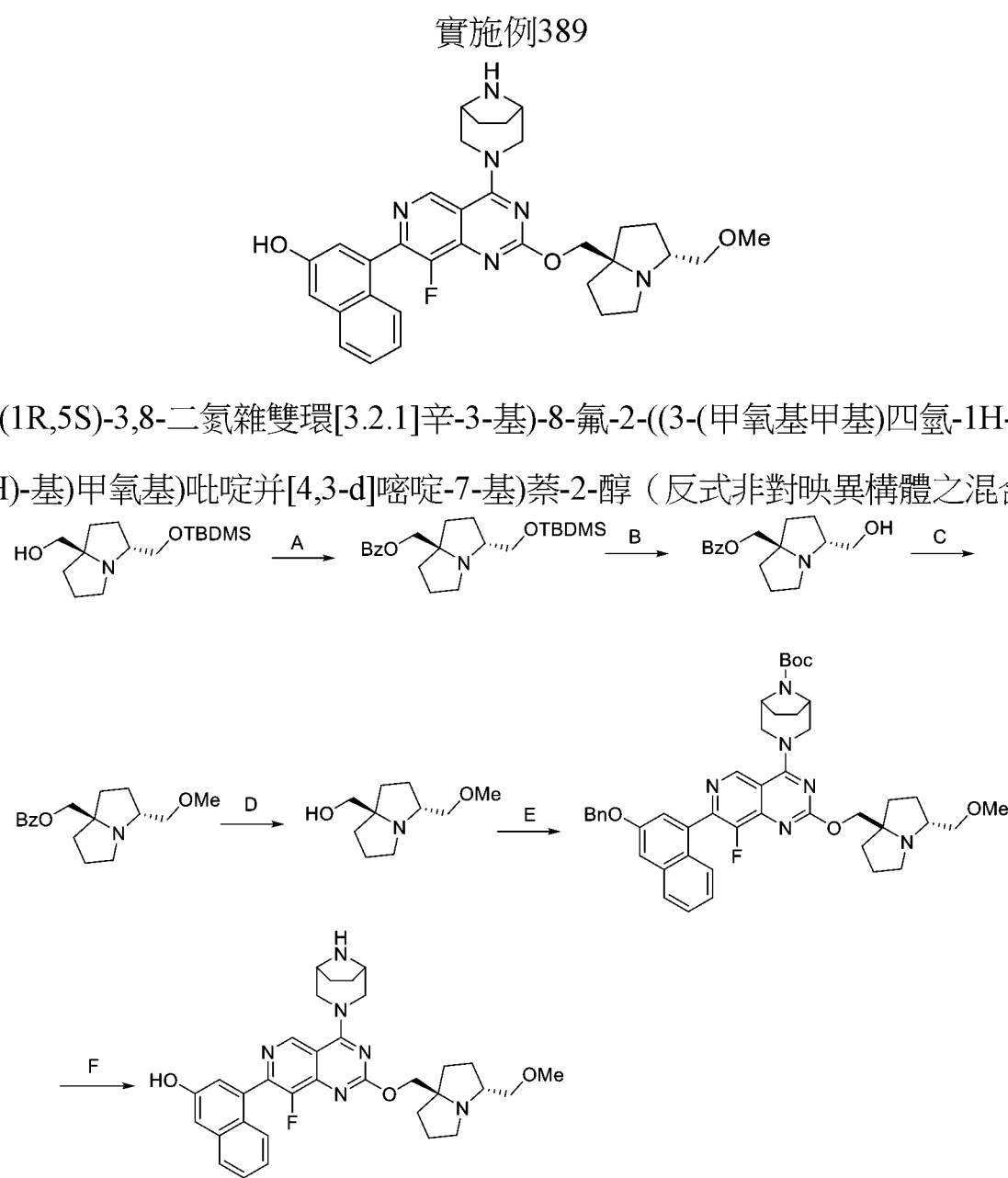
【1298】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（反式非對映異構體之混合物）。將(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.18 g，0.41 mmol）、(2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（反式非對映異構體之混合物，根據實施例219步驟A-C合成，70 mg，0.41 mmol）及碳酸鉍（0.40 g，1.2 mmol）添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加二噁烷（4.1 mL）。將反應物加熱至95°C保持18小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析（二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM）純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（反式非對映異構體之混合物）（99 mg，43%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 563.3 (M+H)。

【1299】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（反式非對映異構體之混合物）。

將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(42 mg, 0.075 mmol)、(2-(((5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷(46 mg, 0.11 mmol, 根據實施例合成366步驟A-F)及XPhos Pd G2(12 mg, 0.015 mmol)添加至具有攪拌棒之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次,接著添加經脫氣之THF(0.15 mL)及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液(0.3 ml, 0.15 mmol)。將反應物加熱至40°C保持1.5小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層,用Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽,含0-20% MeOH之DCM)純化萃取物,得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(29 mg, 47%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 819.4 (M+H)。

【1300】 步驟C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(反式非對映異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(29 mg, 0.035 mmol)添加至具有攪拌棒之圓底燒瓶中。在室溫下添加DCM(1 mL)及TFA(0.5 mL)且攪拌反應物1小時。將反應物濃縮至乾燥且萃取物經由逆相層析(C18,含0-80% MeCN之水(具有0.1% TFA))純化。合併含有產物之溶離份,冷凍且凍乾,得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇 雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(反式非對映異構體之混合

物) (21 mg , 71%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 589.3 (M+H) 。



【1301】 步驟A. 苯甲酸(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯 (反式非對映異構體之混合物)。在0℃下向(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇 (反式非對映異構體之混合物) (0.30 g , 1.1 mmol) 及三乙胺 (0.59 ml , 4.2 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中添加苯甲醯氯 (0.24 ml , 2.1 mmol) 且在室溫下攪拌反應物1小時。將

溶液分配於二氯甲烷與飽和 NaHCO_3 之間。有機物用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 脫水，過濾，濃縮且藉由矽膠層析（1-10% MeOH/DCM（具有1% NH_4OH 作為調節劑））純化，得到苯甲酸(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）（0.23 g，56%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 390.2 (M+H)。

【1302】 步驟B. 苯甲酸(3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）。向苯甲酸(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯（外消旋，反式）（0.23 g，0.59 mmol）於THF（3 mL）中之溶液中添加1 M氟化四丁基銨（1.2 mL，1.2 mmol）且攪拌反應物1小時。濃縮溶液且藉由矽膠層析（1-20% MeOH/DCM（具有1% NH_4OH 作為調節劑））純化，得到苯甲酸(3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）（147 mg，90%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 276.2 (M+H)。

【1303】 步驟C. 苯甲酸(3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）。在 0°C 下向苯甲酸(3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）（44 mg，0.16 mmol）於四氫呋喃（1 mL）中之溶液中添加含60%氫化鈉之礦物油（13 mg，0.32 mmol）。在 0°C 下攪拌反應物10分鐘。添加碘甲烷（10 μL ，0.16 mmol）且在室溫下攪拌溶液30分鐘。將溶液分配於二氯甲烷與飽和 NaHCO_3 之間。濃縮有機物且藉由矽膠層析（1-20% MeOH/DCM（具有1% NH_4OH 作為調節劑））純化，得到苯甲酸(3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）（3.2 mg，7%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 290.2 (M+H)。

【1304】 步驟D. (3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（反式非對映異構體之混合物）。在 0°C 下向苯甲酸(3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）（3.2 mg，0.011 mmol）於四氫呋喃（0.1 mL）

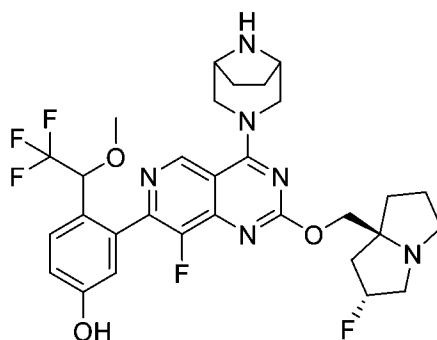
中之溶液中添加1 M LiAlH₄ (44 µL, 0.044 mmol) 且在0°C下攪拌反應物30分鐘。反應物用乙醚 (0.1 mL) 稀釋且冷卻至0°C。添加水 (10 µL)、15% NaOH (15 µL) 及水 (30 µL) 在室溫下攪拌漿料15分鐘。添加MgSO₄且攪拌漿料15分鐘。過濾漿料且在氮氣流下蒸發濾液，得到(3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (反式非對映異構體之混合物) (2.0 mg, 98%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 186.2 (M+H)。

【1305】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (反式非對映異構體之混合物)。在密封小瓶中，將(3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (反式非對映異構體之混合物) (5.8 mg, 0.031 mmol)、(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-2-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (59 mg, 0.094 mmol)、RuPhos Pd Gen3 precatalyst (2.6 mg, 0.0031 mmol) 及Cs₂CO₃ (41 mg, 0.13 mmol) 於1,4-二噁烷 (0.5 mL) 中之溶液用氮氣充氣5分鐘且加熱至90°C隔夜。溶液藉由矽膠層析 (1-10% MeOH/DCM (具有1% NH₄OH作為調節劑)) 純化，得到(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (反式非對映異構體之混合物) (13 mg, 54%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 775.4 (M+H)。

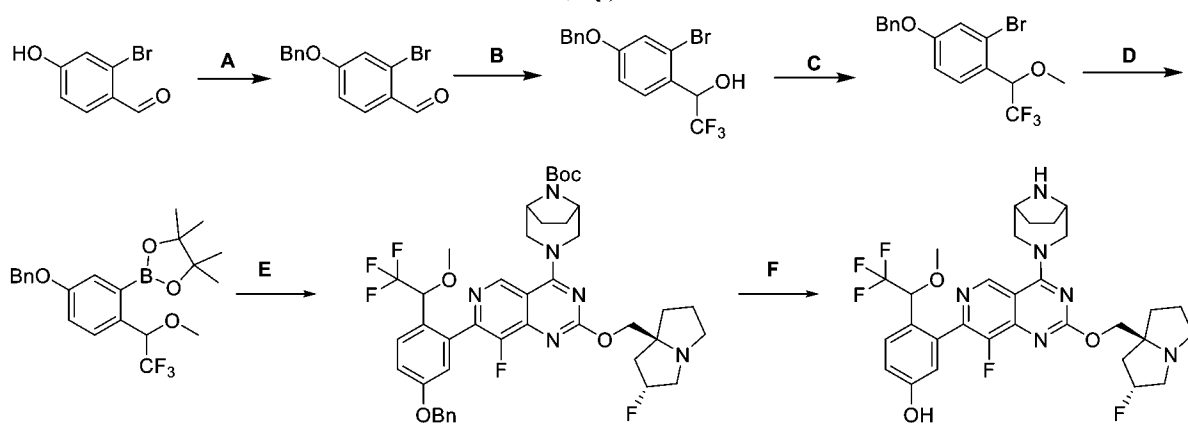
【1306】 步驟F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (反式非對映異構體之混合物)。在-78°C下向(1R,5S)-3-(7-(3-(苯甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (反式非對映異構體之混合物)

(13 mg, 0.017 mmol) 於二氯甲烷 (0.5 mL) 中之溶液中添加1,2,3,4,5-五甲基苯 (12 mg, 0.084 mmol) 及三氯硼烷 (84 μ L, 0.084 mmol)。在-78°C下攪拌溶液30分鐘且在0°C下攪拌1小時。溶液用NaHCO₃淬滅且與4:1 DCM/IPA一起分配。有機物用鹽水洗滌，用Na₂SO₄脫水，過濾，濃縮且藉由逆相管柱 (5-95% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑)) 純化。合併含有產物之溶離份且凍乾，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((3-(甲氧基甲基)四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)萘-2-醇 (反式非對映異構體之混合物) (7.7 mg, 79%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 585.3 (M+H)。

實施例390



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)酚 (外消旋，反式)



【1307】 步驟A. 4-苯甲氧基-2-溴-苯甲醛。向2-溴-4-羥基-苯甲醛 (25 g,

124 mmol) 於DMF (250 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (51.6 g, 373 mmol)。在25°C下攪拌混合物0.5小時且添加BnBr (25.5 g, 149 mmol)。在25°C下攪拌混合物2小時。過濾懸浮液且濾餅用EtOAc (200 mL) 洗滌。濾液用水 (750mL) 稀釋。將混合物轉移至獨立漏斗中且用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取水層混合物。合併之有機層用鹽水 (100 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮。用3→10%乙酸乙酯/石油醚溶離藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色固體狀之所需產物 (30 g, 83%產率)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.23 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=2.0, 8.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H)

【1308】 步驟B. 1-(4-苯甲基氧基-2-溴-苯基)-2,2,2-三氟-乙醇。在25°C下向4-苯甲基氧基-2-溴-苯甲醛 (30 g, 103 mmol) 於THF (300 mL) 中之溶液中添加TBAF (1 M, 155 mL)。將混合物冷卻至0°C且在0°C下逐滴添加 $TMSCF_3$ (43.0 g, 309 mmol)。將混合物升溫至25°C且攪拌1小時。過濾懸浮液且濾餅用EtOAc (200 mL) 洗滌。濾液用水 (500 mL) 稀釋。將混合物轉移至獨立漏斗中且用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌 (40 mL)，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮。用3→10%乙酸乙酯/石油醚溶離藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色固體狀之所需產物 (25 g, 67%產率)。

【1309】 步驟C. 4-苯甲基氧基-2-溴-1-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)苯。在0°C下，向1-(4-苯甲基氧基-2-溴-苯基)-2,2,2-三氟-乙醇 (3.3 g, 9.14 mmol) 於THF (30 mL) 中之溶液中添加NaH (548 mg, 於礦物油中之60%分散液, 13.7 mmol)。將混合物升溫至25°C且攪拌0.5小時。添加 CH_3I (2.59 g, 18.3mmol)。在25°C下攪拌混合物12小時。反應物藉由添加飽和氯化銨水溶液 (20 mL) 淬滅。將混合物轉移至獨立漏斗中且用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取水層。合併之有機層用鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾且在減壓下濃縮。用0→3% 乙酸乙酯

/石油醚藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈白色固體狀之4-苯甲基氧基-2-溴-1-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)苯 (2.1 g, 61%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 5H), 7.24 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*=2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 3H), 3.40 (s, 3H)。

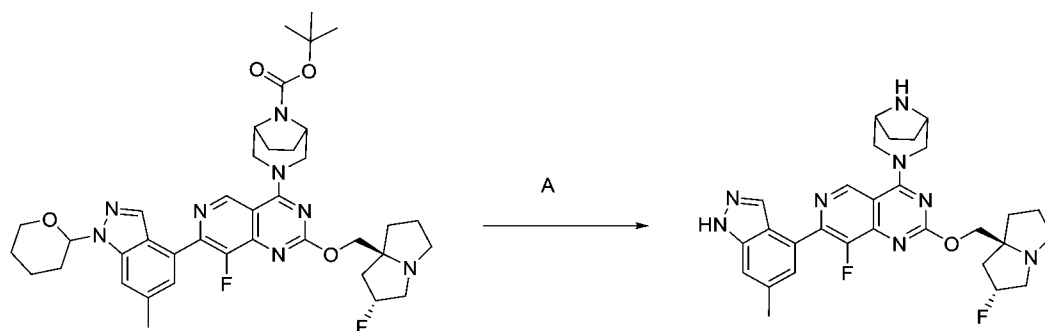
【1310】 步驟D. 2-[5-苯甲基氧基-2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向配備有磁性攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中添加4-苯甲基氧基-2-溴-1-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)苯 (4.7 g, 12.53 mmol) 及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (3.82 g, 15.0 mmol)，接著添加1,4-二噁烷 (50 mL)。添加KOAc (3.69 g, 37.6 mmol) 及環戊基(二苯基)磷烷;二氯鈹;鐵 (917 mg, 1.25 mmol)。蒸發燒瓶且用氮氣回填三次。在氮氣氛圍下，在95°C下攪拌混合物12小時。過濾懸浮液且濾餅用乙酸乙酯 (20 mL) 洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗產物。用0→2%乙酸乙酯/石油醚溶離藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈白色固體狀之2-[5-苯甲基氧基-2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.15 g, 21%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.12 (dd, *J*=2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.64 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

【1311】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式)。用2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(7-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-

【1312】 步驟F. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)酚 (外消旋, 反式)。用(1R,5S)-3-(7-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) 代替(1R,5S)-3-(7-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式), 根據實施例424步驟B合成, 得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(2,2,2-三氟-1-甲氧基乙基)酚 (外消旋, 反式) (10 mg, 26%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 621.3 (M+H)。

Cc1ccc2c(c1)[nH]c3cc(Cc4cc(F)c5nnc6c5nc(N7C8CC9CCN(C8)CC9)CC7)c4)cc23

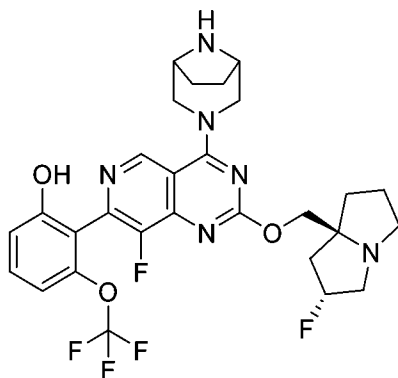
FCP-063857	第719頁，共 864 頁(發明說明書)
9561	表單編號 A0202
	1133273321-0



【1313】 在步驟G中用(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇(外消旋, 反式)代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-醇, 根據實施例3步驟G-H合成, 得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)(34 mg, 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 731.4 (M+H)。

【1314】 步驟A. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(6-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋, 反式)。向(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(6-甲基-1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)(34 mg, 0.048 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(1 ml, 4 mmol)。在室溫下攪拌2.5小時之後, 再添加含4 M HCl之二噁烷(1 ml, 4 mmol)。在7小時之後, 反應物在真空中濃縮。用5-95% MeCN/水分離藉由逆相急驟層析純化萃取物, 得到呈黃色發泡體狀之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(6-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋, 反式)(13 mg, 51%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 547.3 (M+H)。

實施例392



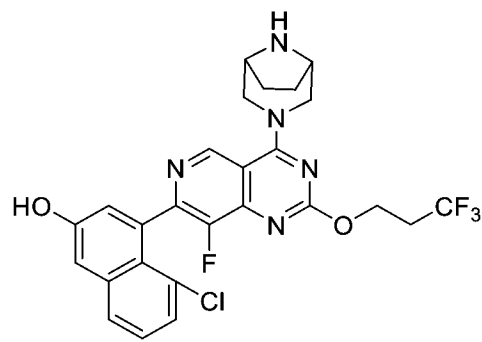
2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-(三氟甲氧基)酚（外消旋，反式）

【1315】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-羥基-6-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-3-(三氟甲氧基)酚代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-羥基-6-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（40 mg，64%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 693.3 (M+H)。

【1316】 步驟B. 2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-(三氟甲氧基)酚（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-羥基-6-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例422步驟B合成，得到2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3-(三氟甲氧基)酚（外消旋，反式）（14 mg，86%）。LCMS (MM-

ES+APCI, Pos): m/z 593.3 (M+H) 。

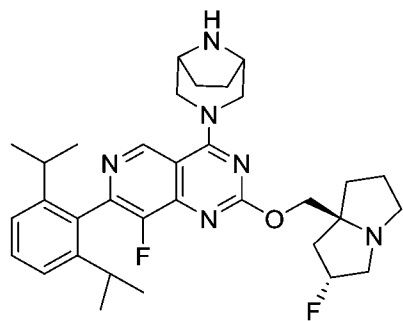
實施例393



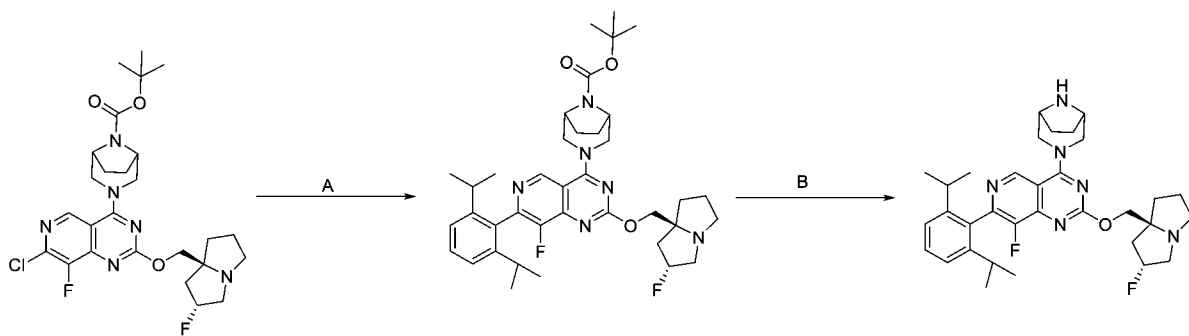
4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并
[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇

【1317】 在步驟F中用4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-8-氟-2-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶代替(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例36合成，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(3,3,3-三氟丙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇（10 mg，74%）。
LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 548.2 [M+H] 。

實施例394



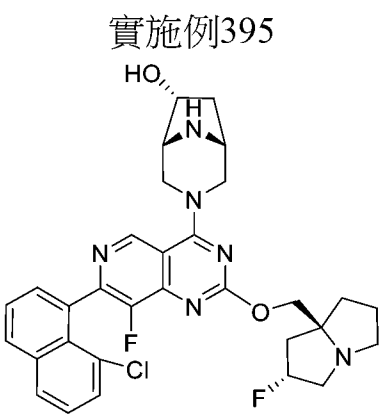
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,6-二異丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四
氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）



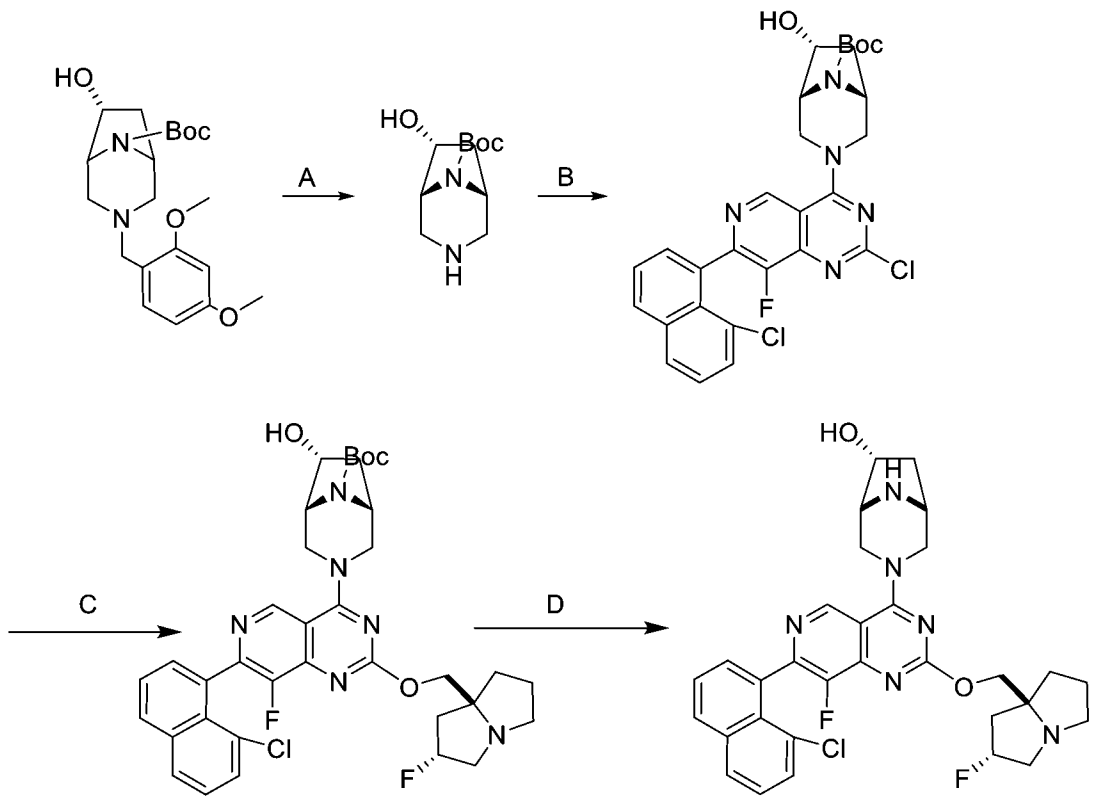
【1318】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2,6-二異丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）：將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（50 mg，0.09 mmol）、(2,6-二異丙基苯基)酮酸（37 mg，0.18 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ （6.4 mg，0.009 mmol）及 Cs_2CO_3 （89 mg，0.27 mmol）於二噁烷（1 mL）中之混合物用Ar脫氣5分鐘。密封反應物且在80℃下攪拌16小時。將混合物分配於水（10 mL）與EtOAc（10 mL）之間且水層用EtOAc（2×10 mL）萃取。合併之有機相用鹽水（10 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮。用0-10% MeOH/DCM溶離藉由急驟管柱層析純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(7-(2,6-二異丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（38 mg 62%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 677.4 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

【1319】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,6-二異丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）：向(1R,5S)-3-(7-(2,6-二異丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（38 mg，0.056 mmol）於DCM（1 mL）中之溶液中添加4 N HCl（1 mL）。在環境溫度下攪拌混合物2小時且濃縮。將殘餘物溶解於甲醇（0.5 mL）中且藉由經Agilent MP碳酸鹽玻璃料過濾，用甲醇沖洗3次來游離鹼

化。濃縮濾液，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,6-二異丙基苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋，反式)(31 mg，96%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 577.3 [M+H]。



(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇（外消旋，反式）



【1320】 步驟A. (1R,5R,6R)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：向經攪拌之(1R,5R,6R)-3-(2,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環

[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.30 g, 0.79 mmol, 根據實施例31步驟A-D合成) 於甲醇 (8 mL) 中之溶液中添加20%氫氧化鈣/碳 (0.10 g, 0.14 mmol)。反應混合物用N₂脫氣且引入氫氣氛圍 (來自氣球)。在H₂下攪拌反應物3小時。反應混合物經矽藻土過濾且矽藻土用MeOH (3×2 mL) 洗滌。在真空中蒸發濾液。將殘餘物溶解於MTBE中且經棉塞過濾。在氮氣流下蒸發濾液, 得到(1R,5R,6R)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯, 其以粗物質形式用於下一反應中。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 229.3 (M+H)。

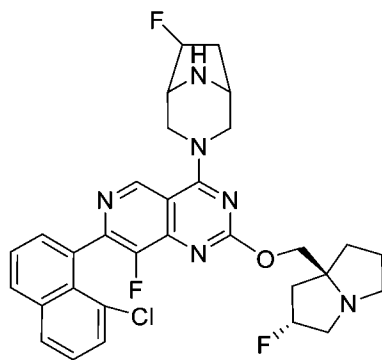
【1321】 步驟B. (1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下向2,4-二氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (0.16 g, 0.42 mmol) 於DCM (4 mL) 中之溶液中相繼添加(1R,5R,6R)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (80 mg, 0.35 mmol) 及Et₃N (59 μL, 0.42 mmol)。在室溫下攪拌溶液0.5 小時。濃縮混合物且用乙酸乙酯/己烷 (0-100%) 溶離藉由急驟層析純化萃取物, 得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (0.17 g, 86%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 570.2 (M+H)。

【1322】 步驟C. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)。在0°C 下向(1R,5R,6R)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.17 g, 0.29 mmol) 及(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇 (外消旋, 反式) (0.14 g, 0.87 mmol) 於THF (6 mL) 中之溶液中添加NaH (60%, 29 mg, 0.72 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時且濃縮至約1 mL。混合物藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且濃縮以移除CH₃CN。溶液用NaHCO₃ (飽和) 鹼化, 用乙酸乙酯萃取, 脫水 (Na₂SO₄)

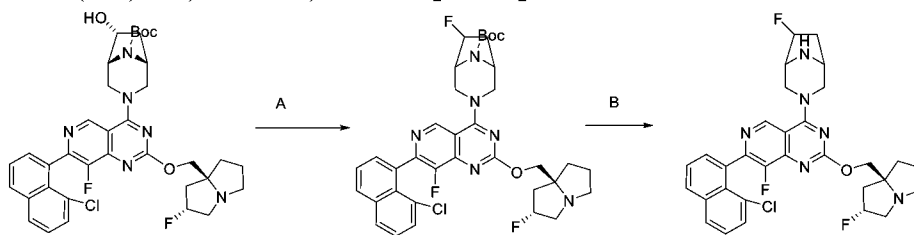
且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (0.10 g, 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 693.2 (M+H)。

【1323】 步驟D. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (外消旋，反式)。向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) (7.0 mg, 0.010 mmol) 於DCM (0.50 mL) 中之溶液中添加TFA (0.25 mL)。在室溫下攪拌混合物20分鐘，濃縮且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且凍乾，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (7.0 mg, 84%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 593.2 (M+H)。

實施例396



7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-(6-氟-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋，反式)

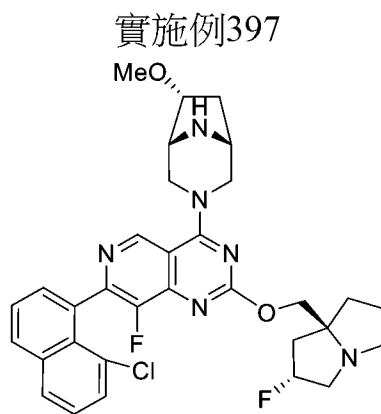


【1324】 步驟A. 3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氟-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁

第726頁，共 864 頁(發明說明書)

酯（外消旋，反式）。在室溫下向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（36 mg，0.052 mmol）於DCM（1 mL）中之溶液中添加DAST（27 μ L，0.21 mmol）。在室溫下攪拌混合物3小時，濃縮且萃取物藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份，用NaHCO₃（飽和）鹼化且用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，脫水（Na₂SO₄）且濃縮，得到呈白色固體狀之不純的標題化合物（14 mg，39%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 695.3 (M+H)。

【1325】 步驟B. 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-4-(6-氟-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（外消旋，反式）。向3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-氟-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（5 mg，0.007 mmol）於DCM（1 mL）中之溶液中添加TFA（0.5 mL）。在室溫下攪拌溶液15分鐘且濃縮至乾燥。藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化萃取物。合併所需溶離份且凍乾，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物（2.0 mg，34%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595.2 (M+H)。

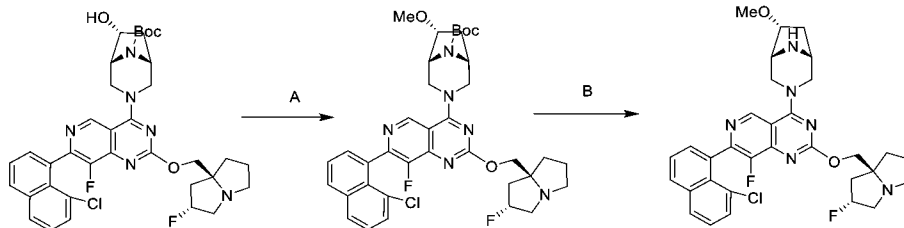


7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5R,6R)-6-

第727頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

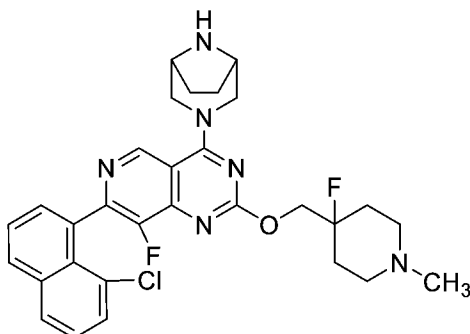
甲氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋, 反式)



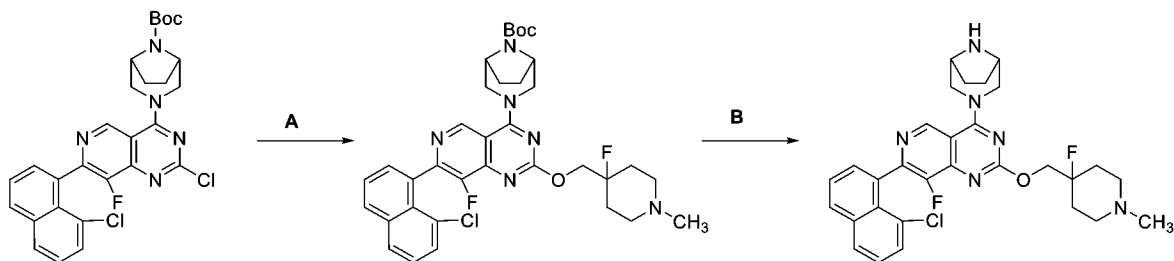
【1326】 步驟A. (1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)。在室溫下向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-羥基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (24 mg, 0.035 mmol) 於 THF (0.7 mL) 中之溶液中相繼添加 MeI (13 μ L, 0.20 mmol) 及 NaH (60%, 4.2 mg, 0.10 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時, 濃縮且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌, 脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (5.0 mg, 20%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 707.2 (M+H)。

【1327】 步驟B. 7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-4-((1R,5R,6R)-6-甲氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (外消旋, 反式)。向(1R,5R,6R)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-6-甲氧基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (5.0 mg, 0.0071 mmol) 於DCM (1 mL) 中之溶液中添加TFA (0.50 mL)。在室溫下攪拌溶液30分鐘, 濃縮至乾燥且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化萃取物。合併所需溶離份且凍乾, 得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (3 mg, 51%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 607.2 (M+H)。

實施例398



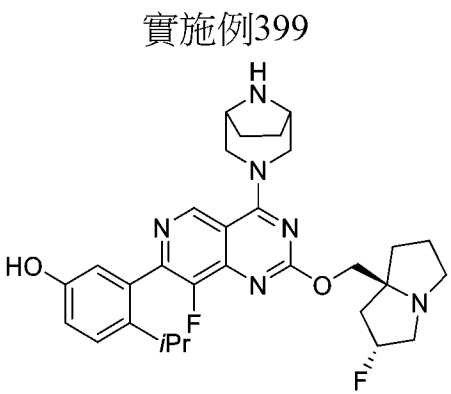
4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



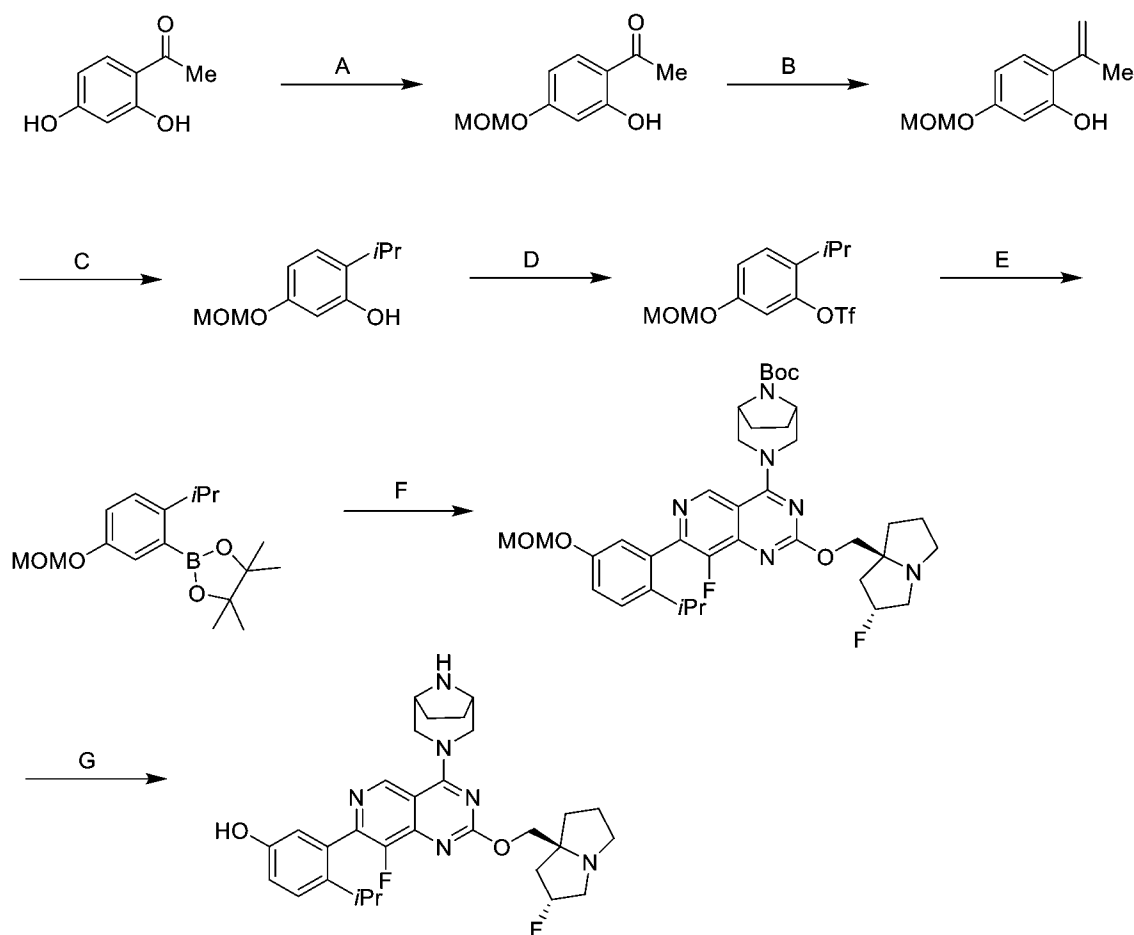
【1328】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，在60℃下攪拌將(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（50 mg，0.090 mmol）、(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇（13 mg，0.090 mmol）、Cs₂CO₃（88 mg，0.27 mmol）及1,4-二噁烷（1 mL）之混合物24小時。將反應混合物冷卻至室溫且分配於水（5 mL）與EtOAc（15 mL）之間。有機相用水（5 mL）洗滌且用鹽水（5 mL）洗滌，經Na₂SO₄脫水，在真空中蒸發且用含4% MeOH+10% NH₄OH之DCM在矽膠上層析，得到呈無色固體狀之目標產物（37 mg，62%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 665.3 (M+H)。

【1329】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將經攪拌之

(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (37 mg, 0.056 mmol) 於二氯甲烷 (0.5 mL) 中之溶液冷卻至-20℃且添加含4 M氯化氫之二噁烷 (1 ml, 4.0 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時且在真空中濃縮。藉由分配於飽和NaHCO₃於DCM之間將萃取物游離鹼化，得到呈黃色固體狀之目標化合物 (28 mg, 89%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 565.2 (M+H)。



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-異丙基酚 (外消旋，反式)



【1330】 步驟A. 1-(2-羥基-4-(甲氧基甲氧基)苯基)乙-1-酮。將1-(2,4-二羥基苯基)乙-1-酮 (1.0 g, 6.6 mmol) 及N,N-二異丙基乙胺 (2.9 ml, 16 mmol) 溶解於DCM (20 mL) 中。將混合物冷卻至0°C 且添加氯甲基甲基醚 (0.75 ml, 9.9 mmol)。在室溫下在攪拌1小時之後，反應混合物用H₂O及EtOAc稀釋。分離有機物且用萃取EtOAc水溶液。合併之有機物經MgSO₄脫水且濃縮。藉由急驟層析 (24g RediSep Gold管柱, 0-10% EtOAc/己烷) 純化萃取物，得到1-(2-羥基-4-(甲氧基甲氧基)苯基)乙-1-酮 (1.2 g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.62 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

【1331】 步驟B. 5-(甲氧基甲氧基)-2-(丙-1-烯-2-基)酚。將溴化甲基三苯基鏷 (2.2 g, 6.2 mmol) 懸浮於乙醚 (40.0 mL) 中且冷卻至0°C。一次性添加第三丁醇鉀 (1.4 g, 12 mmol)。在攪拌混合物15分鐘之後，以於乙醚 (20 mL) 中之

溶液形式添加1-(2-羥基-4-(甲氧基甲氧基)苯基)乙-1-酮 (1.2 g, 5.9 mmol)。在室溫下攪拌反應物16小時，用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用DCM萃取。分離有機物，經MgSO₄脫水且濃縮。藉由急驟層析 (24g RediSep Gold管柱，0-15% EtOAc/己烷) 純化該物質，得到5-(甲氧基甲氧基)-2-(丙-1-烯-2-基)酚 (0.26 g, 23%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J*=2.6, 8.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (br s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

【1332】 步驟C. 2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)酚。將5-(甲氧基甲氧基)-2-(丙-1-烯-2-基)酚 (270 mg, 1.4 mmol) 溶解於MeOH (20 mL) 中且溶液用氬氣吹掃。添加10% 鈦/碳 (0.15 g, 0.14 mmol)，吹掃用氬氣混合物且在氬氣氛圍下攪拌反應物16小時。混合物經矽藻土過濾且濃縮，得到2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)酚 (0.20 g, 74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.23 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

【1333】 步驟D. 三氟甲烷磺酸2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯酯。將2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)酚 (0.20 g, 1 mmol) 及2,6-二甲基吡啶 (0.15 ml, 1.3 mmol) 於DCM (5 mL) 中之溶液冷卻至-78°C。逐滴添加三氟甲烷磺酸酐 (0.20 ml, 1.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時且用飽和NaHCO₃水溶液淬滅。分離有機物，濃縮且藉由急驟層析 (RediSep Gold 12g管柱，0-15% EtOAc/己烷) 純化，得到三氟甲烷磺酸2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯酯 (0.18 g, 54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 1.24 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

【1334】 步驟E. 三氟甲烷磺酸2-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯酯 (50 mg, 0.15

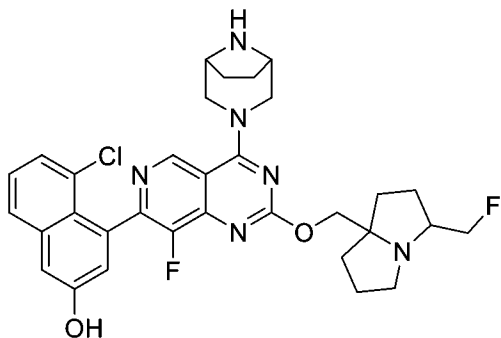
mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(58 mg, 0.23 mmol)及 K_2CO_3 (45 mg, 0.46 mmol)懸浮於1,4-二噁烷(1 mL)中。在用氬氣脫氣之後,添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)二氯甲烷加合物(12 mg, 0.015 mmol)。密封小瓶且加熱至90°C保持2小時。將混合物冷卻,經矽藻土過濾,濃縮且純化(RediSep Gold 12g管柱, 0-10% EtOAc/己烷),得到2-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(32 mg, 69%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=3.0, 8.6$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.27 (s, 12H), 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

【1335】 步驟F. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式)。用2-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷,根據實施例424步驟A合成,得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式)(30 mg, 53%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 695.4 (M+H)。

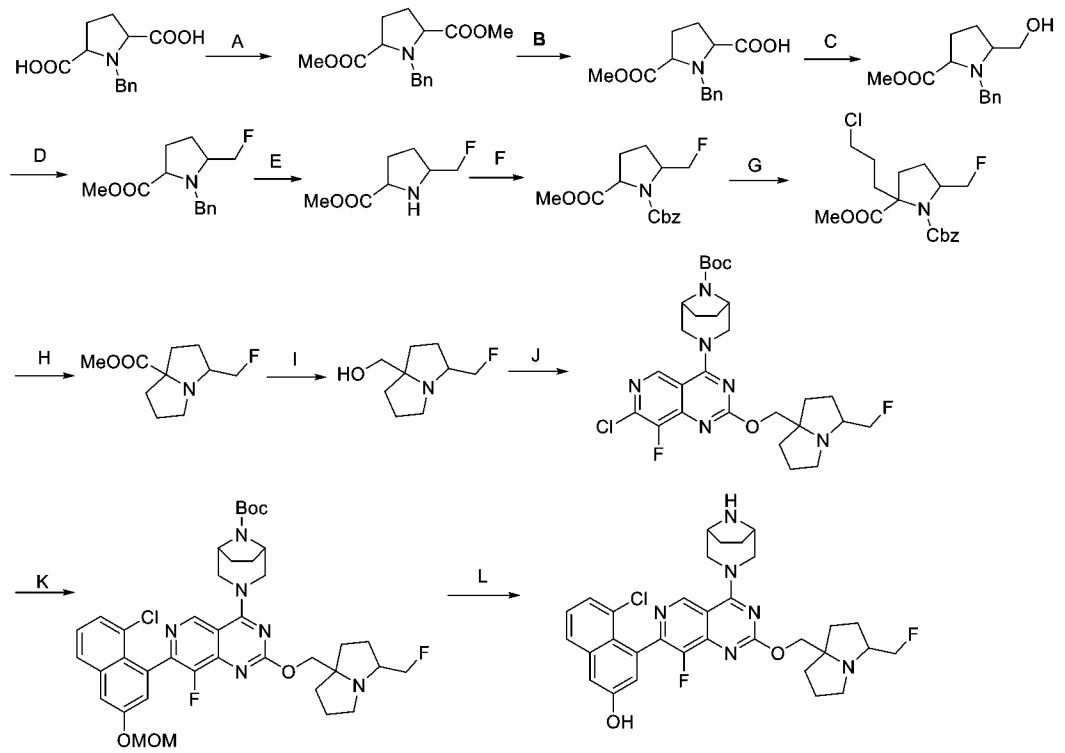
【1336】 步驟G. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-異丙基酚二鹽酸鹽(外消旋,反式)。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋,反式)代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯,根據實施例229步驟B合成,得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并

[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-異丙基酚二鹽酸鹽（外消旋，反式）（10 mg，37%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 551.3 (M+H)。

實施例400



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇（異構體之混合物）



【1337】 步驟A. 1-苯甲基吡咯啉-2,5-二甲酸二甲酯（異構體之混合物）。

在0℃下向1-苯甲基吡咯啉-2,5-二甲酸鹽酸鹽（1.5 g，5.2 mmol）於四氫呋喃（21 mL）及甲醇（5 mL）中之溶液中添加(重氮基甲基)三甲基矽烷（13 ml，26 mmol）且在室溫下攪拌反應物45分鐘。將溶液分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。有

機物用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 脫水，過濾，濃縮且藉由矽膠層析（5-95% EtOAc/己烷）純化，得到1-苯甲基吡咯啉-2,5-二甲酸二甲酯（異構體之混合物）（0.9 g，62%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 278.1 (M+H)。

【1338】 步驟B. 1-苯甲基-5-(甲氧基羰基)吡咯啉-2-甲酸（異構體之混合物）。向1-苯甲基吡咯啉-2,5-二甲酸二甲酯（異構體之混合物）（0.73 g，2.6 mmol）於甲醇（4 mL）及水（4 mL）中之溶液中添加2 M NaOH（1.3 mL，2.6 mmol）且攪拌反應物隔夜。濃縮反應混合物以移除MeOH且水溶液用洗滌EtOAc。用4.0 M HCl將水層之pH值調節至5且用EtOAc萃取。EtOAc層用 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到1-苯甲基-5-(甲氧基羰基)吡咯啉-2-甲酸（異構體之混合物）（0.19 g，28%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 264.1 (M+H)。

【1339】 步驟C. 1-苯甲基-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（異構體之混合物）。在0°C下向1-苯甲基-5-(甲氧基羰基)吡咯啉-2-甲酸（異構體之混合物）（190 mg，0.73 mmol）於四氫呋喃（7 mL）中之溶液中添加三乙胺（0.11 mL，0.80 mmol）及氯甲酸乙酯（76 μL ，0.80 mmol）且攪拌90分鐘。過濾反應混合物且將濾液添加至硼氫化鈉（110 mg，2.9 mmol）於水（0.4 mL）中之懸浮液中。在0°C下攪拌反應物1小時。溶液與EtOAc一起分配。有機物用 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到1-苯甲基-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（異構體之混合物）（0.17 g，92%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 250.1 (M+H)。

【1340】 步驟D. 1-苯甲基-5-(氟甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（異構體之混合物）。在0°C下向4-(三氟- λ 4-硫基)咪啉（37 μL ，0.31 mmol）於二氯甲烷（1.5 mL）中之溶液中添加1-苯甲基-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（0.97 g，3.9 mmol）。經2小時將反應物緩慢升溫至室溫。將溶液分配於二氯甲烷與飽和 NaHCO_3 之間。濃縮有機物且藉由矽膠層析（5-15% EtOAc/己烷）純化，得到1-苯甲基-5-氟吡啶-2-甲酸甲酯（23 mg，0.092 mmol，44%）及1-苯甲基-5-(氟甲基)吡咯啉-2-甲酸

甲酯（異構體之混合物）（24 mg，46%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 251.3 (M+H)。

【1341】 步驟E. 5-(氟甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（異構體之混合物）。在氫氣球下攪拌1-苯甲基-5-(氟甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（異構體之混合物）（15 mg，0.060 mmol）及Pd/C Degussa型（6.4 mg，0.006 mmol）於甲醇（0.4 mL）中之溶液4小時。過濾溶液且濃縮，得到5-(氟甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（異構體之混合物）（9 mg，94%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 161.2 (M+H)。

【1342】 步驟F. 5-(氟甲基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯(異構體之混合物)。向5-(氟甲基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（異構體之混合物）（35 mg，0.217 mmol）及三乙胺（0.12 ml，0.869 mmol）於二氯甲烷（1 mL）中之溶液中添加氯甲酸苯甲酯（61 μ L，0.43 mmol）。攪拌反應物1小時。將溶液分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。有機物用鹽水洗滌，用Na₂SO₄脫水，過濾，濃縮且藉由矽膠層析（5-95% EtOAc/己烷）純化，得到2-甲基 5-(氟甲基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯（異構體之混合物）（61 mg，95%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 296.2 (M+H)。

【1343】 步驟G. 2-(3-氯丙基)-5-(氟甲基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯（異構體之混合物）。在-70°C下向5-(氟甲基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯（異構體之混合物）（0.11 g，0.38 mmol）於四氫呋喃（2 mL）中之溶液中添加LDA（1 ml，1.9 mmol）且在-75°C下攪拌反應物1小時。添加1-氯-3-碘丙烷（0.29 ml，2.7 mmol）且在室溫下攪拌溶液1小時。將溶液分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。濃縮有機物且藉由矽膠層析（5-95% EtOAc/己烷）純化，得到2-(3-氯丙基)-5-(氟甲基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯（異構體之混合物）（55 mg，39%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 372.2 (M+H)。

【1344】 步驟H. 3-(氟甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-甲酸甲酯（異構體之混合物）。在氫氣球下攪拌2-(3-氯丙基)-5-(氟甲基)吡咯啉-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲

酯(異構體之混合物)(3.6 mg, 0.0097 mmol)及Pd/C Degussa(1 mg, 0.001 mmol)於甲醇(0.1 mL)中之混合物3小時。過濾反應物且濃縮, 得到3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸甲酯(異構體之混合物)(1.8 mg, 92%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 202.1 (M+H)

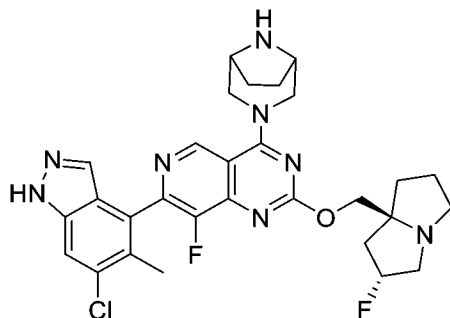
【1345】 步驟I. (3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇(異構體之混合物)。在0°C下向3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-甲酸甲酯(異構體之混合物)(29 mg, 0.14 mmol)於四氫呋喃(0.4 mL)中之溶液中添加1 M LiAlH₄(0.58 ml, 0.58 mmol)。在0°C下攪拌反應物30分鐘且用乙醚(0.3 mL)稀釋。將混合物冷卻至0°C且相繼添加水(30 µL)及15% NaOH(30 µL)且再添加水(90 µL)。在室溫下攪拌漿料15分鐘。添加MgSO₄且攪拌溶液15分鐘。過濾混合物且在N₂流下蒸發濾液, 得到(3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇(異構體之混合物)(23 mg, 92%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 174.1 (M+H)

【1346】 步驟J. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(異構體之混合物)。在密封小瓶中將(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(59 mg, 0.14 mmol)、(3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇(異構體之混合物)(12 mg, 0.069 mmol)及碳酸鉀(68 mg, 0.21 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液加熱至95°C保持3天。將溶液分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。有機物用Na₂SO₄脫水, 過濾, 濃縮且藉由逆相層析(5-95% MeCN/水, 0.1% TFA)純化。將產物分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。有機物用鹽水洗滌, 用Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮, 得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(異構體之混合物)(2.2 mg, 6%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 565.3 (M+H)。

【1347】 步驟K. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(7-(8-氯-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (異構體之混合物) (2.2 mg, 0.0039 mmol)、(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)三甲基錫烷 (3.0 mg, 0.0078 mmol)、BINAP (0.48 mg, 0.00078 mmol)、PdCl₂(dppf)-DCM (0.32 mg, 0.00039 mmol) 及碘化銅 (I) (0.22 mg, 0.0012 mmol) 於甲苯 (0.1 mL) 中之溶液用氬氣充氣5分鐘，密封且加熱至 95°C 隔夜。過濾溶液，濃縮且藉由逆相層析 (5-95% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑)) 純化。合併含有產物之溶離份且分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。有機物用鹽水洗滌，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (異構體之混合物) (1.2 mg, 41%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 751.1 (M+H)。

【1348】 步驟L. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇 (異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.2 mg, 0.0016 mmol) 於TFA (0.1 mL) 及DCM (0.1 mL) 中之溶液攪拌1小時。濃縮溶液，得到4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((3-(氟甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯萘-2-醇雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (異構體之混合物) (0.7 mg, 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 607.2 (M+H)。

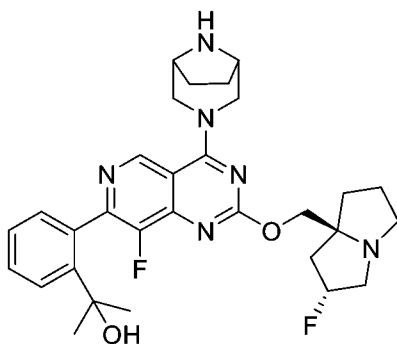
實施例401



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(6-氯-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

【1349】 根據在步驟G中用(2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（外消旋，反式）代替2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙-1-醇且在步驟H中用6-氯-5-甲基-1-(四氫-2H-嘧啶-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吲唑代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)蔡-2-醇進行實施例3步驟G-H，接著使用實施例391步驟A進行去保護來合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(6-氯-5-甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）（6.9 mg，28%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 581.3 (M+H)。

實施例402



2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯基)丙-2-醇（外消旋，反式）

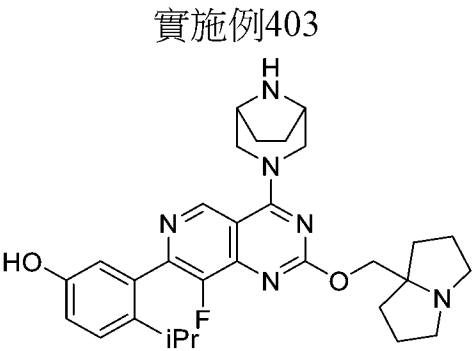
【1350】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯基)丙-2-醇（外消旋，反式）

第739頁，共 864 頁(發明說明書)

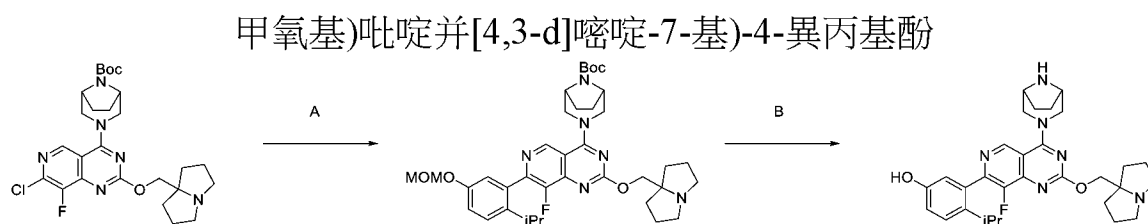
FCP-063857

基)-7-(2-(2-羟基丙-2-基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用3,3-二甲基苯并[c][1,2]氧酮-1(3H)-醇代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷，根据实施例424步骤A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2-羟基丙-2-基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋，反式)(59 mg, 99%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 651.3 (M+H)。

【1351】 步骤B. 2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯基)丙-2-醇（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2-羟基丙-2-基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-异丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式），根据实施例417步骤B合成，得到2-(2-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氢-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯基)丙-2-醇（外消旋，反式）(5.0 mg, 10%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 551.3 (M+H)。



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氢-1H-吡喃-7a(5H)-基)

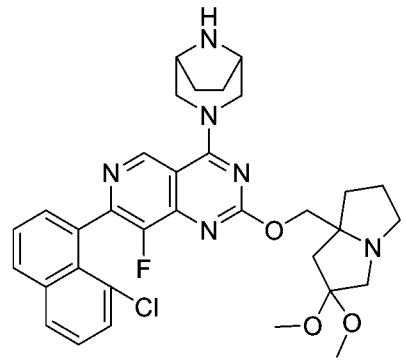


【1352】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (53 mg, 0.10 mmol)、2-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (43 mg, 0.14 mmol) 及XPhos Pd G2 (16 mg, 0.02 mmol) 添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加經脫氣之THF (0.2 mL) 及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液 (0.4 ml, 0.2 mmol)。將反應物加熱至40°C 保持1小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析 (二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM) 純化萃取物，得到呈無色油狀之 (1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (33 mg, 49%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 677.3 (M+H)。

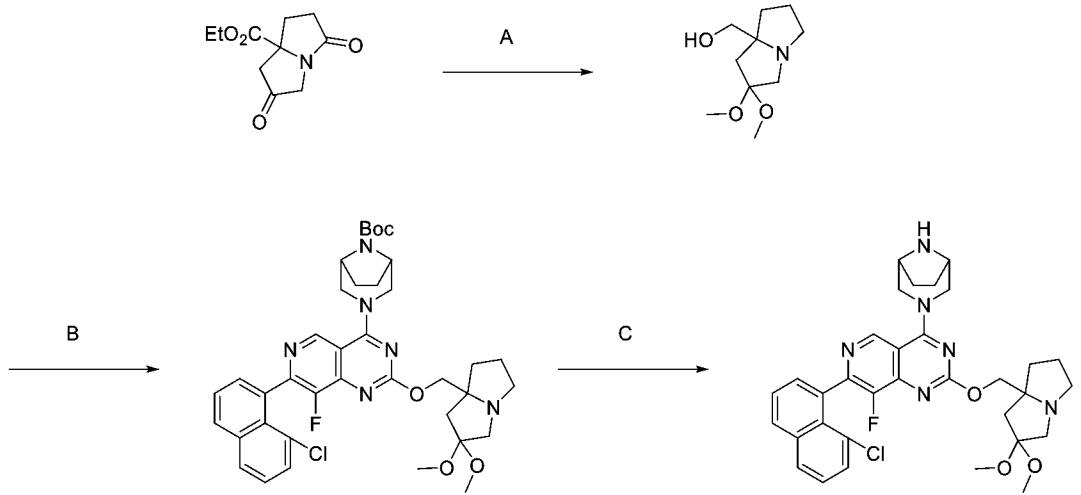
【1353】 步驟B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-異丙基酚。將(1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-異丙基-5-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (33 mg, 0.049 mmol) 添加至具有攪拌棒之圓底燒瓶中。在室溫下添加DCM (1.5 mL) 及含4 M HCl之二噁烷 (1.5 mL) 且攪拌反應物40分鐘。將反應物濃縮至乾燥且經由逆相層析 (C18，含0-80% MeCN之水 (具有0.1% TFA)) 純化萃取物。合併含

有產物之溶離份，冷凍且凍乾。使酸鹽與甲醇一起通過兩個PL-HCO3 ME樹脂塞且濃縮，得到固體。該固體用乙醚濕磨且脫水，得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-異丙基酚（9.2 mg，34%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.3 (M+H)。

實施例404



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（異構體之混合物）



【1354】 步驟A. (2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（異構體之混合物）。在0℃下將亞硫醯氯（0.50 ml，6.91 mmol）添加至2,5-二側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯（異構體之混合物）（0.29 g，1.4 mmol）於甲醇（7 mL）中之溶液中。將反應物升溫至室溫且攪拌1小時。將反應混合物濃縮至乾燥且分配於飽和NaHCO₃與DCM之間。DCM層用Na₂SO₄脫水且濃縮，得到黃色油。將

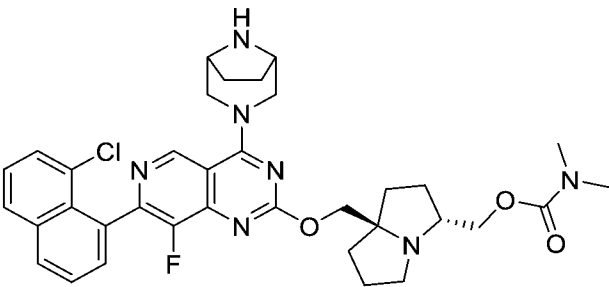
油溶解於THF (3.5 mL) 中且在0°C下逐滴添加2.4 M LAH (1.2 ml, 2.8 mmol)。將反應物升溫至室溫且攪拌1小時。將反應物加熱至45°C保持1小時且加熱至50°C保持10小時。反應物用冰及2 M NaOH (10 ml) 淬滅。混合物用DCM萃取4次。合併DCM層且濃縮，得到呈黃色油狀之(2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基) 甲醇 (異構體之混合物) (0.17 g, 60%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 202.3 (M+H)。

【1355】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (異構體之混合物)。將(2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基) 甲醇 (異構體之混合物) (0.13 g, 0.65 mmol) 添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加無水THF (4 mL)。將小瓶冷卻至0°C且一次性添加60% NaH (26 mg, 0.66 mmol)。在0°C下攪拌反應物30分鐘，接著逐份添加呈固體形式之(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.28 g, 0.50 mmol)。在0°C下攪拌反應物15分鐘且在室溫下攪拌4.5小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM)純化萃取物，得到呈灰白色固體狀之(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (異構體之混合物) (0.26 g, 73%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 719.3 (M+H)。

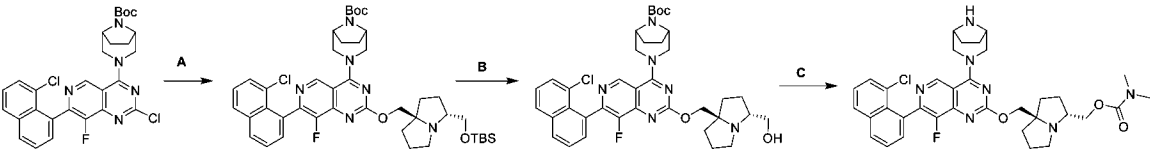
【1356】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲

酸第三丁酯（異構體之混合物）（10 mg，0.014 mmol）添加至具有攪拌棒之圓底燒瓶中。相繼添加DCM（1 mL）及TFA（0.5 mL）。在室溫下攪拌反應物1小時，接著濃縮至乾燥。使三氟乙酸鹽與甲醇一起通過三個PL-HCO3 ME樹脂塞且濃縮，得到固體。該固體用乙醚濕磨且脫水，得到呈蠟白色固體狀之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,2-二甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（異構體之混合物）（1.8 mg，21%）。
LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 619.3 (M+H)。

實施例405



二甲基胺基甲酸(7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）



【1357】 步驟A. 3-(2-(((3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（反式非對映異構體之混合物）。在0℃下向(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（554 mg，1.00 mmol）及(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（反式非對映異構體之混合物）（0.34 g，1.2 mmol）於THF（10 mL）中之溶液中添加NaH（60%，48 mg，1.2 mmol）。將混合物升溫

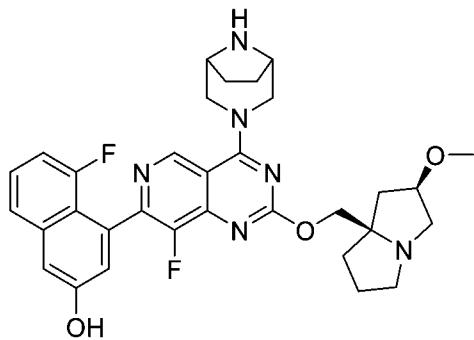
至室溫且攪拌4小時。用0-20% MeOH (具有5% NH₃.H₂O)/DCM溶離藉由急驟層析純化混合物,得到呈灰白色固體狀之標題化合物(0.65 g, 80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 803.2 (M+H)。

【1358】 步驟B. 3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)。在室溫下向(1R,5S)-3-(2-((3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(0.64 g, 0.79 mmol)於THF(4 mL)中之溶液中添加TBAF(1.0 M於THF中, 1.5 ml, 1.20 mmol)。在室溫下攪拌混合物0.5小時,用NaHCO₃(飽和)淬滅且用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用水(50 mL×2)洗滌且用鹽水洗滌且脫水(Na₂SO₄)。將溶液濃縮至乾燥,得到固體,將其用己烷濕磨且脫水,得到呈淺黃色固體狀之粗標題化合物(0.61 g, 112%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 689.3 (M+H)。

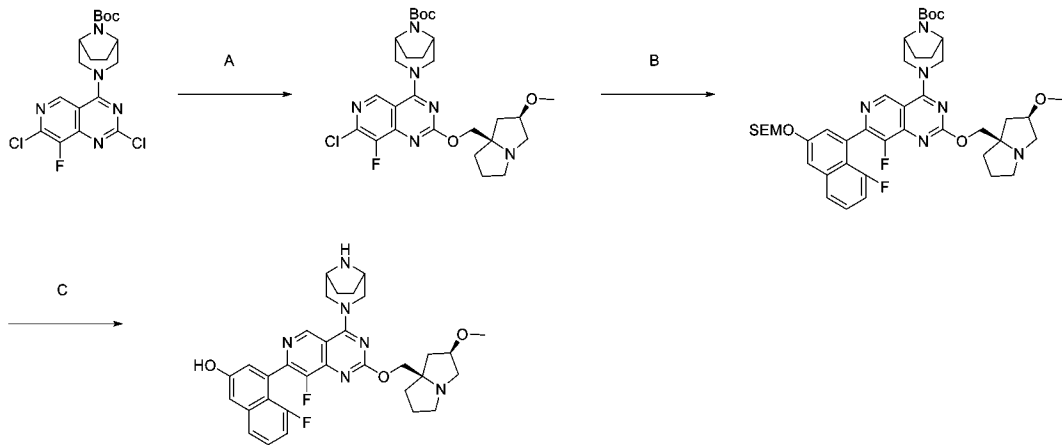
【1359】 步驟C. 二甲基胺基甲酸(7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯(反式非對映異構體之混合物)。向粗3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(25 mg, 0.036 mmol)及Et₃N(0.010 ml, 0.073 mmol)於THF(0.7 mL)中之溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(8.8 mg, 0.044 mmol)。在室溫下攪拌混合物0.5小時且添加二甲基胺(2.0 M, 0.073 ml, 0.15 mmol)。在室溫下攪拌混合物0.5小時且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於DCM(1 mL)中,在室溫下添加TFA(0.50 mL)且攪拌反應物30分鐘。將溶液濃縮至乾燥且殘餘物藉由製備型C18 HPLC(Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O(具

有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM/IPA (5:1) 萃取。將合併之萃取物脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (11 mg, 46%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 660.3 (M+H)。

實施例406



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇 (順式非對映異構體之混合物)



【1360】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (順式非對映異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.32 g, 0.76 mmol)、(2-甲氧基四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (順式非對映異構體之混合物，根據實施例225步驟A-C合成) (0.13 g, 0.76 mmol) 及Cs₂CO₃ (0.74 g, 2.3 mmol) 添加至具有攪

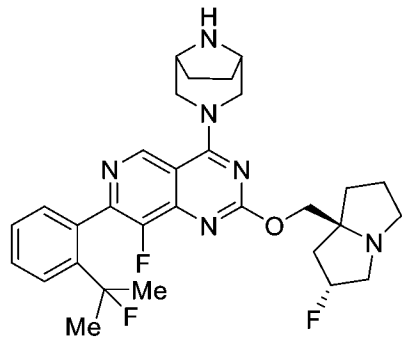
拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加二噁烷（8 mL）。將反應物加熱至95℃保持19小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析（二氧化矽，含0-20% MeOH之DCM）純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（順式非對映異構體之混合物）（0.24 g，57%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 563.3 (M+H)。

【1361】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（順式非對映異構體之混合物）。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（順式非對映異構體之混合物）（25 mg，0.044 mmol）、(2-(((5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-2-基)氧基)甲氧基)乙基)三甲基矽烷（18 mg，0.044 mmol，根據實施例366步驟A-F合成）及XPhos Pd G2（7 mg，0.009 mmol）添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加經脫氣之THF（88 μL）及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液（0.18 ml，0.088 mmol）。將反應物加熱至40℃保持1小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析（二氧化矽，含0-16% MeOH之DCM）純化萃取物，得到7.8 mg (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（順式非對映異構體之混合物）與(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（順式非對映異構體之混合物）之8:1混合

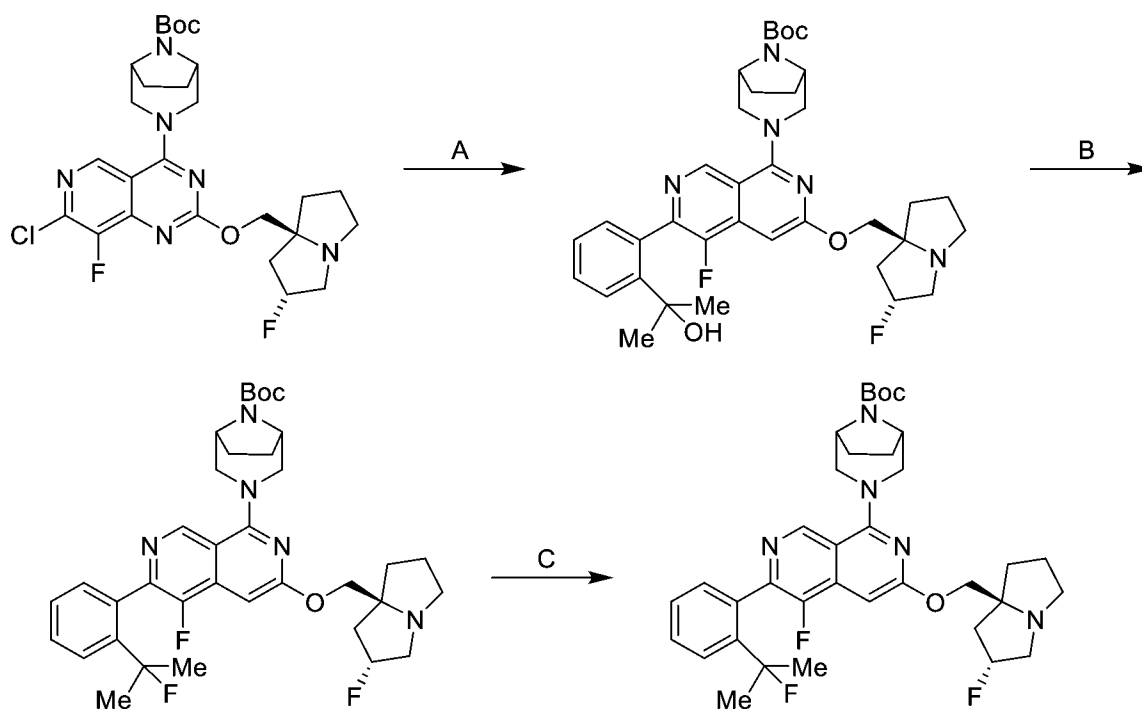
物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 819.4 (M+H)。

【1362】 步驟C. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇(順式非對映異構體之混合物)。將來自步驟B之(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟-3-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲氧基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(順式非對映異構體之混合物)及(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(順式非對映異構體之混合物)之混合物添加至具有攪拌棒之圓底燒瓶中。在室溫下添加DCM(1 mL)及TFA(0.5 mL)且攪拌反應物1小時。將反應物濃縮至乾燥且經由逆相層析(C18,含0-80% MeCN之水(具有0.1% TFA))純化萃取物。合併含有產物之溶離份,冷凍且凍乾。使三氟乙酸鹽與甲醇一起通過兩個PL-HCO3 ME樹脂塞且濃縮,得到呈淡黃色固體狀之4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氟萘-2-醇(順式非對映異構體之混合物)(2.8 mg, 51%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 589.2 (M+H)。

實施例407



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-(2-氟丙-2-基)苯基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋,反式)

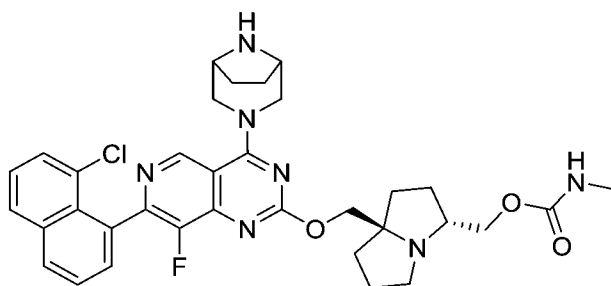


【1364】 步驟B. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-(2-氟丙-2-基)苯基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式)。將(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(2-羥基丙-2-基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋, 反式) (39 mg, 0.060 mmol) 溶解於DCM (2 mL) 中。在冷卻至-78°C之後, 添加三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫 (0.033 ml, 0.180 mmol)。在90分鐘之後, 反應物用乙酸乙酯稀釋且用飽和NaHCO₃水溶

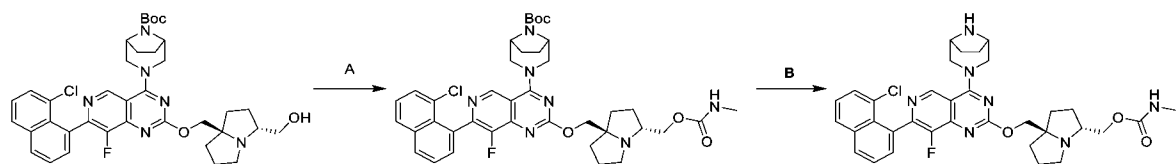
液淬滅。分離有機物，經MgSO₄脫水且濃縮。藉由急驟層析（4 g RediSep Gold管柱，0-10% MeOH/DCM）純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-(2-氟丙-2-基)苯基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（22 mg，56%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 653.3 (M+H)。

【1365】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-(2-氟丙-2-基)苯基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-7-(2-(2-氟丙-2-基)苯基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式），根據實施例417步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-(2-氟丙-2-基)苯基)-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（外消旋，反式）（1.2 mg，5%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 553.3 (M+H)。

實施例408



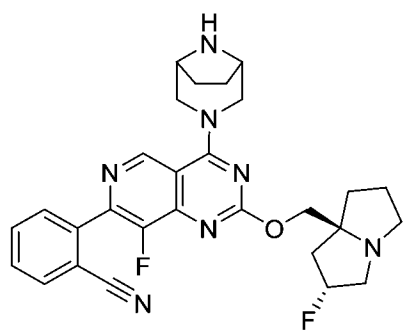
甲基胺基甲酸(7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯（反式非對映異構體之混合物）



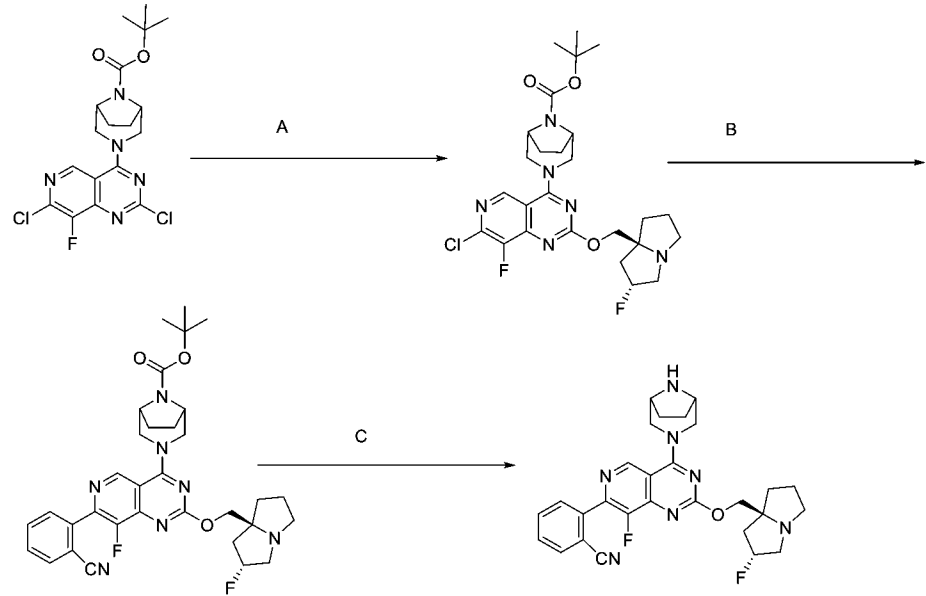
【1366】 步驟A. 3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(((甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)。向3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(28 mg, 0.041 mmol, 根據實施例405步驟A-B合成)於四氫呋喃(0.83 mL)中之溶液中相繼添加氯甲酸4-硝基苯酯(12 mg, 0.061 mmol)及Et₃N(11 μL, 0.081 mmol)。在室溫下攪拌混合物15分鐘且添加甲基胺(2.0 M, 0.16 ml, 0.32 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時且藉由製備型C18 HPLC(Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA))純化。合併所需溶離份, 用NaHCO₃(飽和)鹼化且用乙酸乙酯萃取。將合併之萃取物脫水(Na₂SO₄)且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物(16 mg, 53%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 746.3 (M+H)。

【1367】 步驟B. 甲基胺基甲酸(7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯(反式非對映異構體之混合物)。向3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(((甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(15 mg, 0.020 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液中添加TFA(0.5 mL)。在室溫下攪拌溶液0.5小時。將溶液濃縮至乾燥, 用NaHCO₃(飽和)鹼化且用DCM/IPA(5:1)萃取。將萃取物脫水(Na₂SO₄)且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物(12 mg, 92%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 646.3 (M+H)。

實施例409



2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯甲腈（外消旋，反式）



【1368】 步驟A：(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下，用((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇（1.5 g，9.3 mmol）及碳酸鉍（4.5 g，14 mmol）處理(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（2.0 g，4.7 mmol）及1,4-二噁烷（45 mL）之混合物。添加3 Å粉末狀分子篩（1.5 g）且在95℃下攪拌混合物3天。經冷卻之混合物用EtOAc稀釋且過濾。濾液用水洗滌且水層用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經脫水硫酸鈉，過濾且在真空中濃縮。用0%至10% DCM/MeOH+2% NH4OH溶離藉由正相層析純化濃縮物，得到(1R,5S)-3-(7-氯-8-

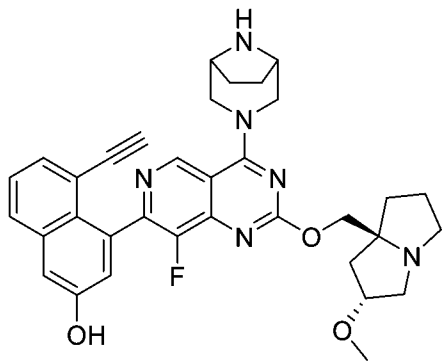
氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.98 g, 38%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 551.3 (M+H)。

【1369】 步驟B：(1R,5S)-3-(7-(2-氟基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.10 g, 0.18 mmol)、2-氟基苯基酮酸 (40 mg, 0.27 mmol) 及碳酸鉀 (0.18 ml, 0.36 mmol) (2 M水溶液) 於二噁烷 (2 mL) 中之混合物用氬氣充氣15分鐘。向其中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (21 mg, 0.02 mmol) 且在90°C下攪拌反應物1.5小時。將反應物冷卻至室溫且分配於水與EtOAc之間。合併之有機物用鹽水洗滌，經脫水硫酸鈉且在真空中濃縮。用0%至10% DCM/MeOH+2% NH₄OH調節劑分離藉由正相層析純化濃縮物，得到(1R,5S)-3-(7-(2-氟基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (30 mg, 27%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 618.3 (M+H)。

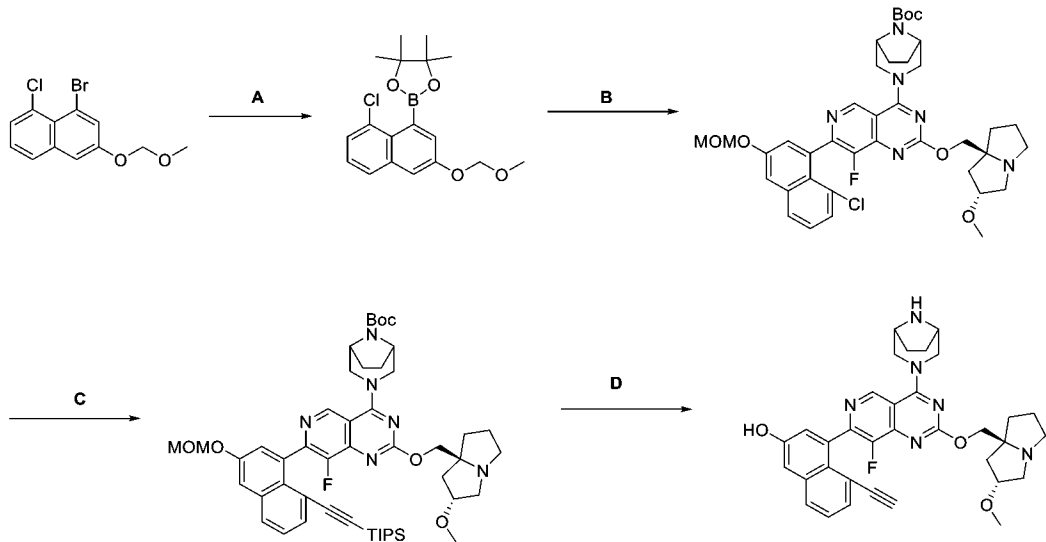
【1370】 Step C 2-(4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯甲腈。將(1R,5S)-3-(7-(2-氟基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (30 mg, 0.05 mmol) 溶解於DCM (0.5 mL) 中且用TFA (15 µL, 0.19 mmol) 處理。在室溫下反應物攪拌1小時且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (Gilson, 5至95% ACN/水 + 0.1% TFA作為調節劑) 純化濃縮物且凍乾隔夜。將固體再懸浮於1 mL 甲醇中且用PL-HCO₃ MP SPE濾筒游離鹼化。在真空中濃縮有機物，得到2-(4-

((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯甲腈（9.4 mg，37%產率）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 518.2 (M+H)。

實施例410



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇（反式非對映異構體之混合物）



【1371】 步驟A. 2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將1-溴-8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘（0.25 g，0.82 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷)（0.62 g，2.4 mmol）、PdCl₂(dppf)（60 mg，0.082 mmol）及KOAc（0.24 g，2.4 mmol）添加至具有攪拌棒及密封

蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加二噁烷（4 mL）。小瓶用N₂充氣15分鐘且將反應物加熱至95°C保持18小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取2次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。藉由急驟層析（二氧化矽，含0-20% EtOAc之己烷）純化萃取物四次。分離呈無色油狀之2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(0.17 g, 59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (dd, J=8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.43 (s, 12 H)。

【1372】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（反式非對映異構體之混合物）。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（反式非對映異構體，根據實施例388步驟A合成，39 mg，0.068 mmol）、2-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷（36 mg，0.10 mmol）及XPhos Pd Gen 2（5.4 mg，0.007 mmol）添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加經脫氣之THF（0.2 mL）及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液（0.3 ml，0.14 mmol）。將反應物加熱至40°C保持2小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。經由逆相層析（C18，含0-80% MeCN之水（具有0.1% TFA））純化萃取物。合併含有產物之溶離份，用DCM稀釋且用飽和Na₂CO₃洗滌。DCM層用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（反式非對映異構體之混合物）（10 mg 20%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 749.4 (M+H)。

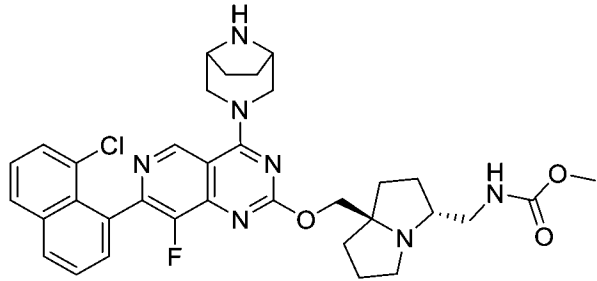
【1373】 步驟C. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)

乙炔基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(7-(8-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(10 mg, 0.014 mmol)、二氯雙(乙腈)鈣(II)(3.6 mg, 0.014 mmol)、2-(二環己基膦基)-2,4,6-三異丙基聯苯(6.7 mg, 0.014 mmol)及Cs₂CO₃(14 mg, 0.042 mmol)添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次,接著添加乙炔基三異丙基矽烷(31 μL, 0.14 mmol)及MeCN(0.5 mL)。小瓶用N₂充氣10分鐘,接著將反應物加熱至80°C保持2小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層,用Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽,含0-15% MeOH之DCM)純化萃取物,得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(9 mg, 72%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 895.4 (M+H)。

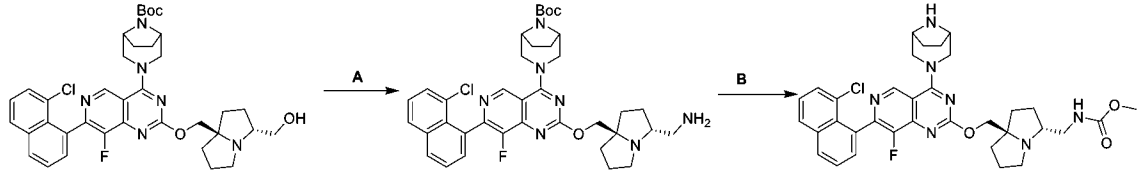
【1374】 步驟D. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇(反式非對映異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(8-氟-7-(3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(9 mg, 0.01 mmol)添加至具有攪拌棒及隔片之小瓶中。相繼添加THF(0.2 mL)及含1.0 M TBAF之THF(60 μL, 0.06 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層,用Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮。向殘餘物中添加DCM(1 mL)及4M HCl in 二噁烷(1 mL)。在室溫

下攪拌反應物1小時，接著濃縮。使用逆相管柱（C18，含0-80% MeCN之水（具有0.1% TFA））純化萃取物。合併含有產物之溶離份，冷凍且凍乾。使酸鹽與甲醇一起通過PL-HCO3 ME樹脂塞且濃縮，得到呈棕色固體狀之4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-甲氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙炔基萘-2-醇（反式非對映異構體之混合物）（1.1 mg，18%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595.2 (M+H)。

實施例411



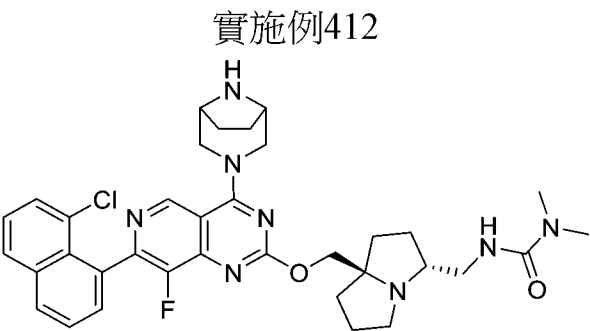
((7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡叻-3-基)甲基)胺基甲酸甲酯（反式非對映異構體之混合物）



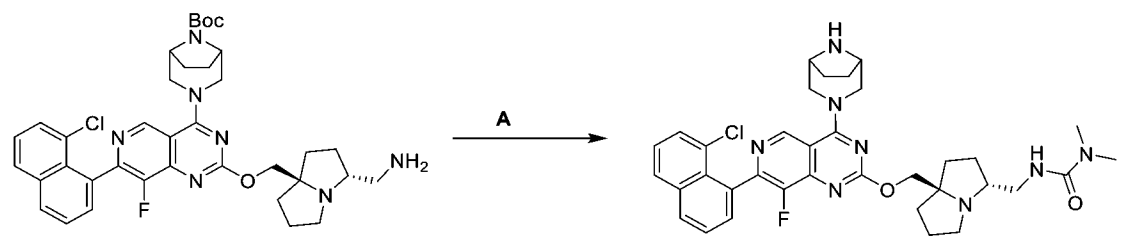
【1375】 步驟A. 3-(2-((3-(胺基甲基)四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（反式非對映異構體之混合物）。在0℃下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-((3-(羥基甲基)四氫-1H-吡叻-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（反式非對映異構體之混合物，根據實施例405步驟A-B合成，69 mg，0.10 mmol）於THF（1 mL）中之溶液中相繼添加Et₃N（0.021 ml，0.15 mmol）及Ms-Cl（0.012 ml，0.15 mmol）。

將溶液升溫至室溫，濃縮，溶解於MeOH（1 mL）中且用NH₃.H₂O（28%，1 mL）處理。密封小瓶且溶液在50℃下加熱36小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份且凍乾，得到呈白色固體狀之標題化合物（25 mg，27%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 688.3 (M+H)。

【1376】 步驟B. ((7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲基)胺基甲酸甲酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（反式非對映異構體之混合物）。在室溫下向(1R,5S)-3-(2-(((3-(胺基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（反式非對映異構體之混合物）（8 mg，0.009 mmol）於DCM（0.5 mL）中之溶液中添加Et₃N（5 μL，0.035 mmol），接著添加氯甲酸甲酯（3 μL，0.03 mmol）。在室溫下攪拌溶液0.5小時，接著添加TFA（0.44 mL）。在室溫下攪拌混合物0.5小時，濃縮且藉由製備型C18 HPLC（Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O（具有0.1% TFA））純化。合併所需溶離份且凍乾，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物（5.0 mg，66%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 646.3 (M+H)。

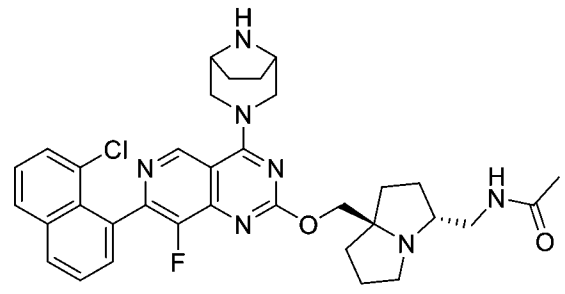


3-(((7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲基)-1,1-二甲基脲（反式非對映異構體之混合物）

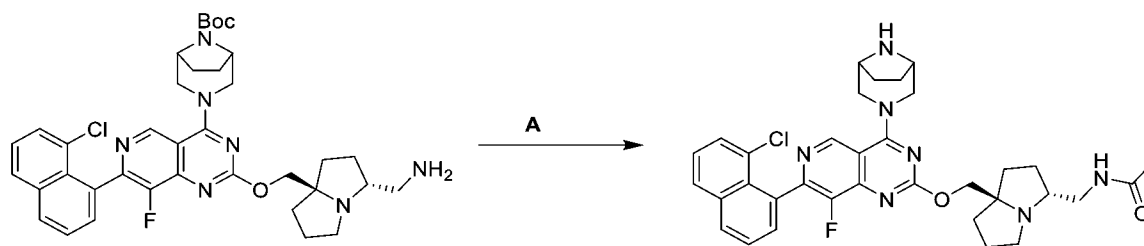


【1377】 步驟A. 3-(((7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲基)-1,1-二甲基脲雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(反式非對映異構體之混合物)。在室溫下向(1R,5S)-3-(2-(((3-(胺基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(反式非對映異構體之混合物)(8.0 mg, 0.0087 mmol)於DCM (0.5 mL)中之溶液中添加Et₃N(5 μL, 0.04 mmol),接著添加二甲基胺甲醯氯(3 μL, 0.04 mmol)。在室溫下攪拌溶液15小時,接著添加TFA (0.44 mL)。在室溫下攪拌混合物0.5小時,濃縮且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA))純化。合併所需溶離份且凍乾,得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(6 mg, 77%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 659.3 (M+H)。

實施例413

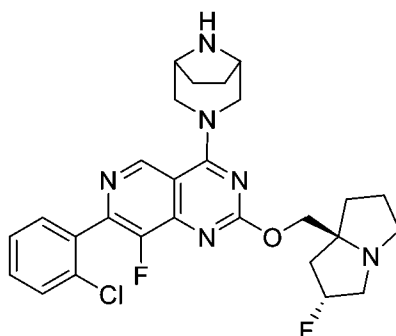


N-(((7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲基)乙醯胺 (反式非對映異構體之混合物)



【1378】 步驟A. N-((7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲基)乙醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (反式非對映異構體之混合物)。在室溫下向(1R,5S)-3-(2-((3-(胺基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (反式非對映異構體之混合物) (8 mg, 0.009 mmol) 於DCM (0.5 mL) 中之溶液中添加Et₃N (5 μL, 0.04 mmol), 接著添加乙酸酐 (3 μL, 0.03 mmol)。在室溫下攪拌溶液0.5小時且添加TFA (0.5 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時, 濃縮且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且凍乾, 得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (4 mg, 53%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 630.4 (M+H)。

實施例414



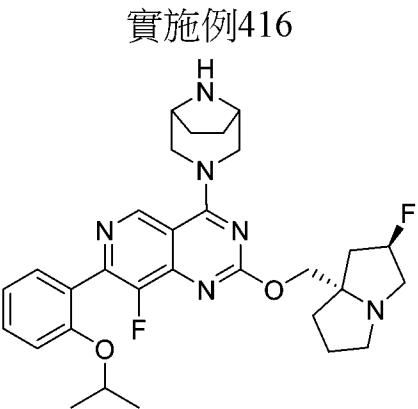
4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋, 反式)

【1379】 根據實施例409, 在步驟B中用(2-氯苯基)酮酸代替2-氰基苯基酮酸來合成, 得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-氯苯基)-8-氟-2-
第760頁, 共 864 頁(發明說明書)

實施例415

4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

【1380】 根據實施例409，在步驟B中用(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)酮酸代替2-氰基苯基酮酸來合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）（20 mg，67%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 562.2 (M+H)。

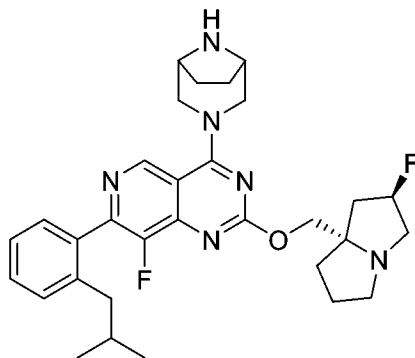


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

【1381】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用(2-異丙氧基苯基)酮酸代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（45 mg，76%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 651.3 (M+H)。

【1382】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式），根據實施例417步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丙氧基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）（22 mg，58%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 551.3 (M+H)。

實施例417



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)

第762頁，共 864 頁(發明說明書)

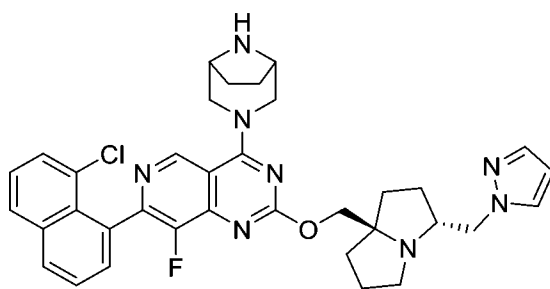
FCP-063857

甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）

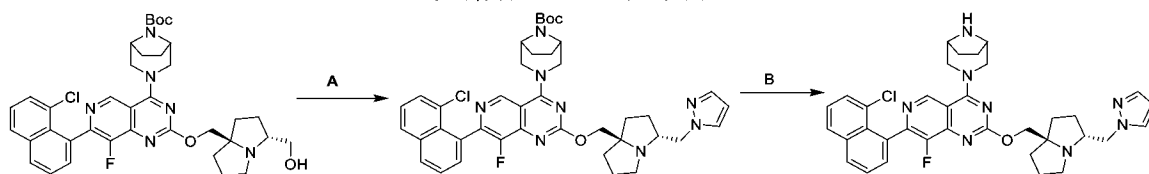
【1383】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。用2-(2-異丁基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替2-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例424步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（41 mg，70%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 649.3 (M+H)。

【1384】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（外消旋，反式）。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）代替(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例426步驟D合成。二鹽酸鹽藉由製備型HPLC（0-95% MeCN/H₂O + 0.1% TFA）純化且凍乾，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-異丁基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（外消旋，反式）（29 mg，68%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 549.3 (M+H)。

實施例418



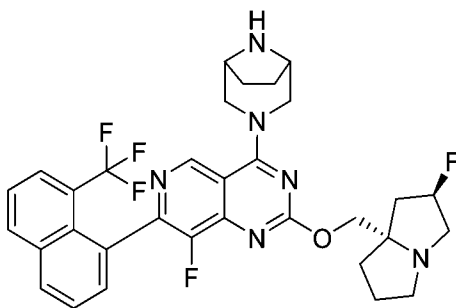
2-(((3R,7aR)-3-((1H-吡唑-1-基)甲基)六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)-4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶 (反式非對映異構體之混合物)



【1385】 步驟A. 3-(2-(((3-((1H-吡唑-1-基)甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (反式非對映異構體之混合物)。在0℃下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3-(羥基甲基)四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (反式非對映異構體之混合物，根據實施例405步驟A-B合成，20 mg，0.029 mmol) 於DCM (0.3 mL) 中之溶液中相繼添加Et₃N (12 μL，0.087 mmol) 及Ms-Cl (7 μL，0.09 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，用DCM稀釋且用NaHCO₃ (飽和) 洗滌。將溶液脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮，得到油。將油溶解於DMF (0.6 mL) 中及用1H-吡唑 (9.9 mg，0.15 mmol) 及NaH (60%，5.8 mg，0.15 mmol) 處理。在室溫下攪拌混合物15小時且在50℃下攪拌5小時。將混合物冷卻至室溫且藉由製備型C18 HPLC (Gilson，0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM/ IPA (5:1) 萃取。將萃取物脫水 (Na₂SO₄) 且濃縮，得到呈白色固體狀之粗標題化合物 (7.0 mg，33%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 739.3 (M+H)。

【1386】 步驟B. 2-((3-((1H-吡啶-1-基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (反式非對映異構體之混合物)。向3-(2-((3-((1H-吡啶-1-基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (反式非對映異構體之混合物) (7 mg, 0.009 mmol) 於DCM (0.50 mL) 中之溶液中添加TFA (0.25 mL)。在室溫下攪拌溶液0.5小時，濃縮且藉由製備型C18 HPLC (Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA)) 純化。合併所需溶離份且凍乾，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物 (4.0 mg, 49%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 639.3 (M+H)。

實施例419

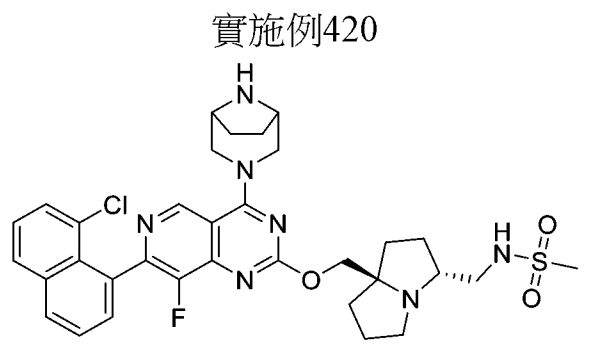


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋，反式)

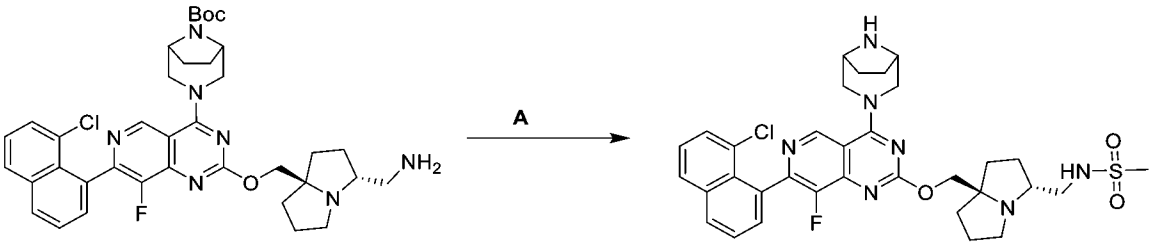
【1387】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式)。用(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) 代替(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯且用4,4,5,5-四甲基-2-(8-(三氟甲基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替((2-氟-8-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷，根據實施例426步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋，反式)(42 mg，65%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 711.3 (M+H)。

【1388】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋，反式)。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋，反式)代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例422步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(外消旋，反式)(20 mg，55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 611.2 (M+H)。

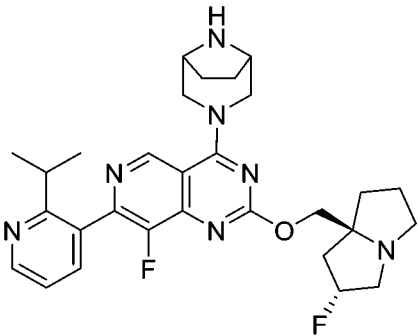


N-(((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲基)甲烷磺醯胺(反式非對映異構體之混合物)



【1389】 步驟A. N-((7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡吡-3-基)甲基)甲烷磺醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(反式非對映異構體之混合物)。向(1R,5S)-3-(2-((3-(胺基甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式非對映異構體之混合物)(9 mg, 0.01 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液中相繼添加Et₃N(0.013 mL, 0.092 mmol)及Ms-Cl(0.0051 mL, 0.065 mmol)。在室溫下攪拌混合物15分鐘。添加MeOH(1滴)且將混合物濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於DCM(1 mL)及TFA(0.50 mL)中且攪拌反應物30分鐘。濃縮溶液且藉由製備型C18 HPLC(Gilson, 0-95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA))純化萃取物。合併所需溶離份且凍乾, 得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物(6 mg, 51%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 666.2 (M+H)。

實施例421

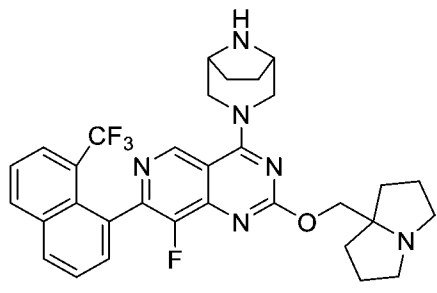


4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡吡-7a-基)甲氧基)-7-(2-異丙基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

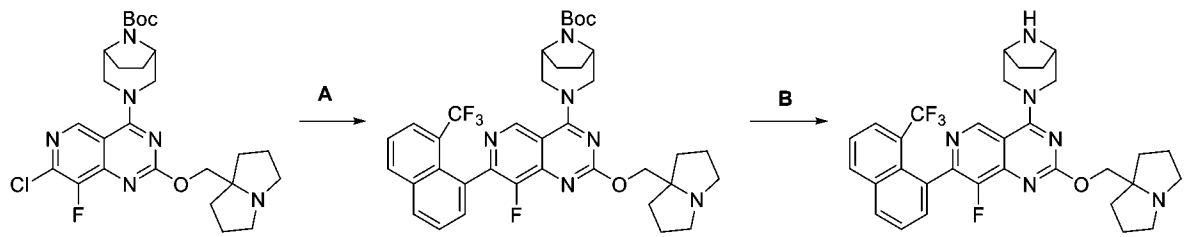
【1390】 在步驟A中用(2-異丙基吡啶-3-基)酒朋酸代替(2,6-二異丙基苯第767頁, 共 864 頁(發明說明書)

基)酮酸，根據實施例394合成(7.3 mg，16%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 536.3 [M+H]。

實施例422



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

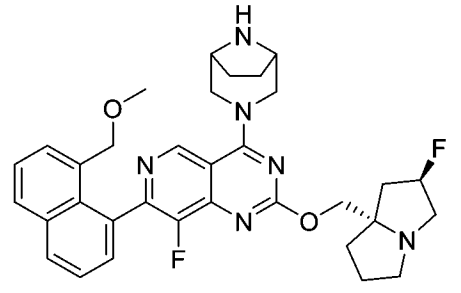


【1391】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。用4,4,5,5-四甲基-2-(8-(三氟甲基)萘-1-基)-1,3,2-二氧雜硼烷代替((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷，根據實施例426步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（47 mg，72%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 693.3 (M+H)。

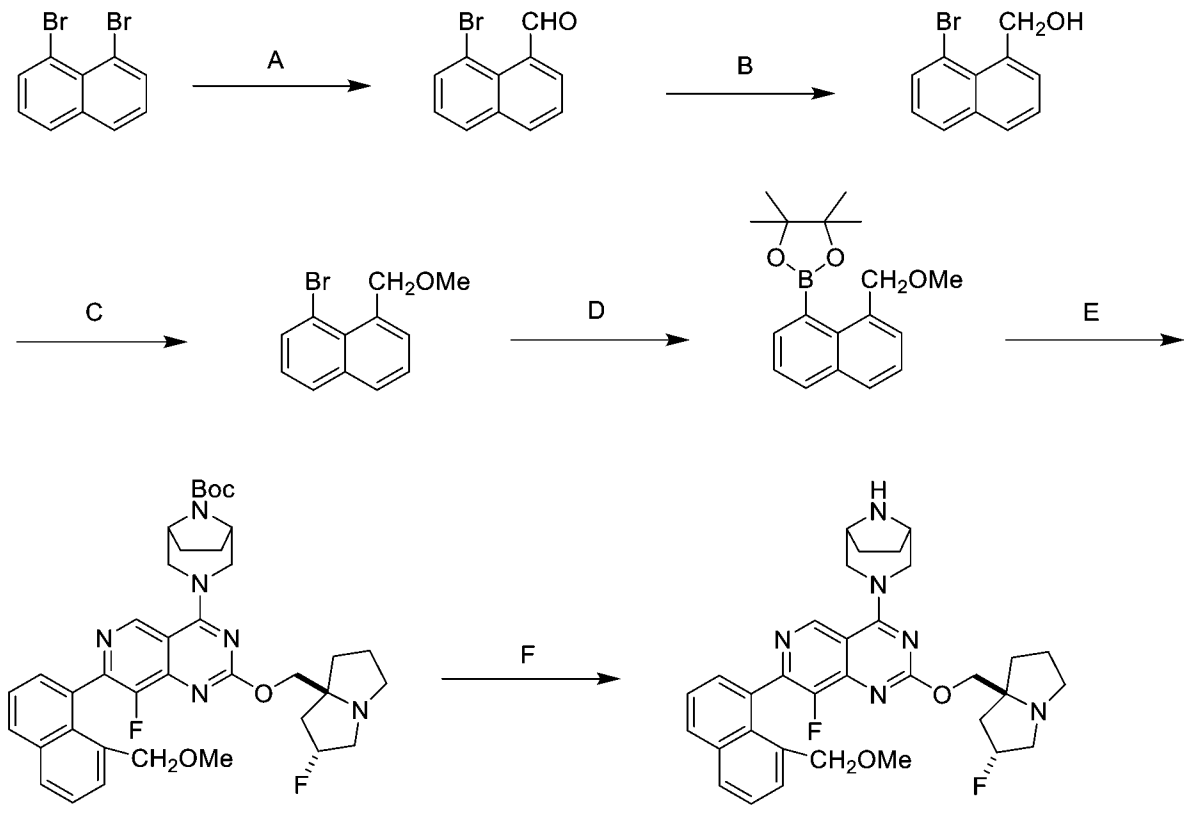
【1392】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（47 mg，0.068 mmol）溶解於DCM（1.5 mL）中。向此溶液中添加HCl（4 N於1,4-二噁烷中）。

在室溫下攪拌懸浮液30分鐘且濃縮，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽。藉由將該物質溶解於最少量之MeOH中且經碳酸鹽樹脂分離來獲得游離鹼。進行濃縮，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(三氟甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（20 mg，50%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 593.3 (M+H)。

實施例423



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(8-(甲氧基甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶（外消旋，反式）



【1393】 步驟A. 8-溴-1-萘醛。將1,8-二溴萸 (1.0 g, 3.5 mmol) 於THF (18 mL) 中之溶液冷卻至-70°C。向此溶液中逐滴添加正丁基鋰 (2.1 N於己烷中, 2.0 ml, 4.2 mmol)。在-70°C下攪拌混合物30分鐘之後, 逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺 (0.6 mL)。經一小時將溶液升溫至室溫。反應物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅, 分離有機物且水相用DCM萃取兩次。有機物經MgSO₄脫水且濃縮。該物質藉由急驟層析純化 (RediSep Gold 24g管柱, 0-10% EtOAc/己烷), 得到8-溴-1-萘醛 (0.44 g, 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.44 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.91 (q, *J*=7.6 Hz, 3H), 7.57 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 1H)。

【1394】 步驟B. (8-溴萸-1-基)甲醇。將8-溴-1-萘醛 (0.24 g, 1.0 mmol) 懸浮於乙醇 (5 mL) 中。在將混合物冷卻至0°C之後, 添加NaBH₄ (57 mg, 1.5 mmol)。將混合物升溫至室溫, 用EtOAc稀釋且用飽和NH₄Cl水溶液淬滅。分離有機物 且用乙酸乙酯萃取水相。合併之有機物經MgSO₄脫水且濃縮, 得到(8-溴萸-1-基)甲醇 (0.24 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89-7.83 (m, 3H), 7.71 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.47 (d, *J*=7.0 Hz, 2H)。

【1395】 步驟C. 1-溴-8-(甲氧基甲基)萸。將(8-溴萸-1-基)甲醇 (0.24 g, 0.99 mmol) 溶解於THF (5 mL) 中且冷卻至0°C。添加NaH (60%於礦物油中, 79 mg, 2.0 mmol) 且攪拌反應物30分鐘。添加碘代甲烷 (0.093 ml, 1.5 mmol), 將溶液緩慢升溫至室溫且攪拌反應物16小時。反應物用EtOAc稀釋且用飽和NH₄Cl水溶液淬滅。分離有機物且用萃取EtOAc水相。有機物經MgSO₄脫水, 濃縮且藉由急驟層析 (RediSep Gold 12 g管柱, 0-10% EtOAc/己烷) 純化, 得到1-溴-8-(甲氧基甲基)萸 (0.18 g, 71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87-7.79 (m, 3H), 7.74 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.52 (s, 3H)。

【1396】 步驟D. 2-(8-(甲氧基甲基)萸-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

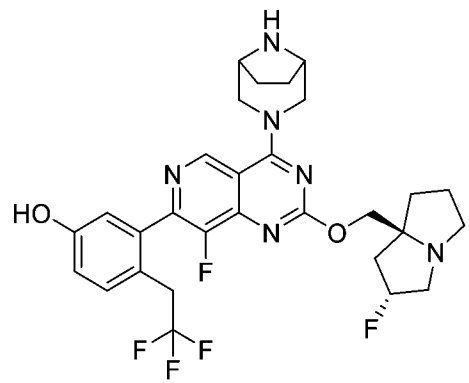
烷。用1-溴-8-(甲氧基甲基)萘代替1-溴-8-乙基-萘，根據實施例187步驟B合成，得到2-(8-(甲氧基甲基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(46 mg, 39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=7.5, 14.5 Hz, 2H), 7.47 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.42 (s, 12H)。

【1397】 步驟E. (1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(甲氧基甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)。用(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)代替(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯且用2-(8-(甲氧基甲基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷代替((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷，根據實施例426步驟A合成，得到(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(甲氧基甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)(9 mg, 14%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): *m/z* 687.4 (M+H)。

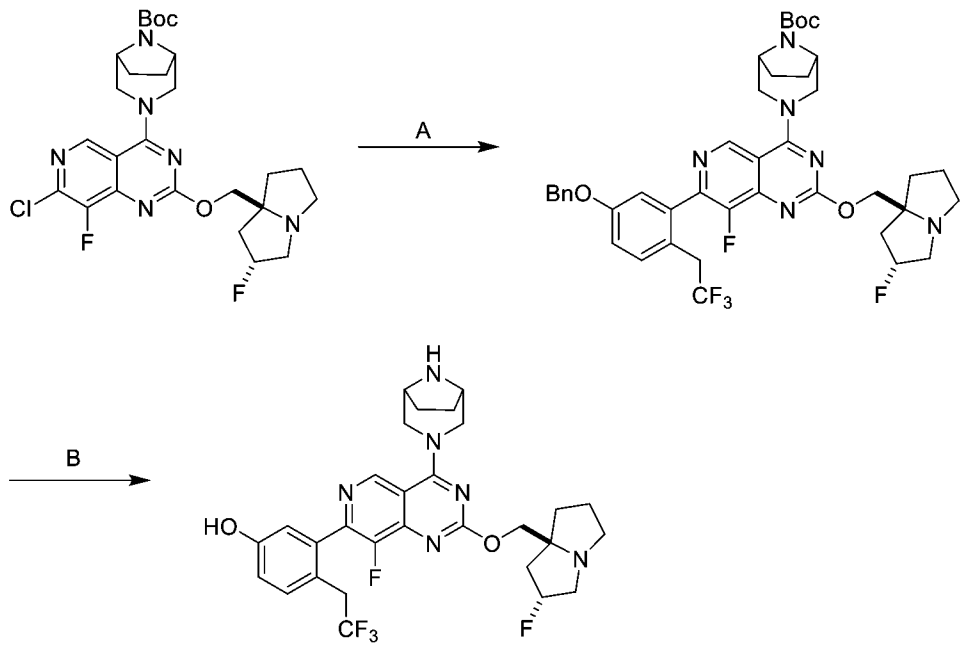
【1398】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(甲氧基甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽(外消旋, 反式)。用(1R,5S)-3-(8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-(甲氧基甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(外消旋, 反式)代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-

(甲氧基甲基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽（外消旋，反式）（5 mg，58%）。
LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 587.3 (M+H)。

實施例424



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)酚（外消旋，反式）

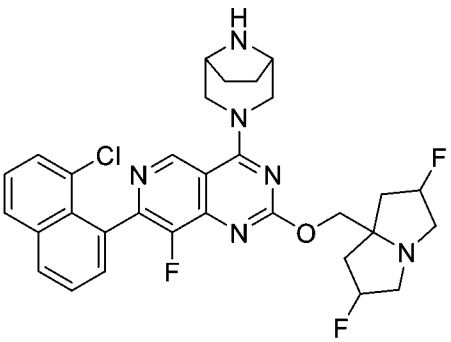


【1399】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（外消旋，反式）（50 mg，0.091 mmol）、2-(5-(苯甲氧基)-

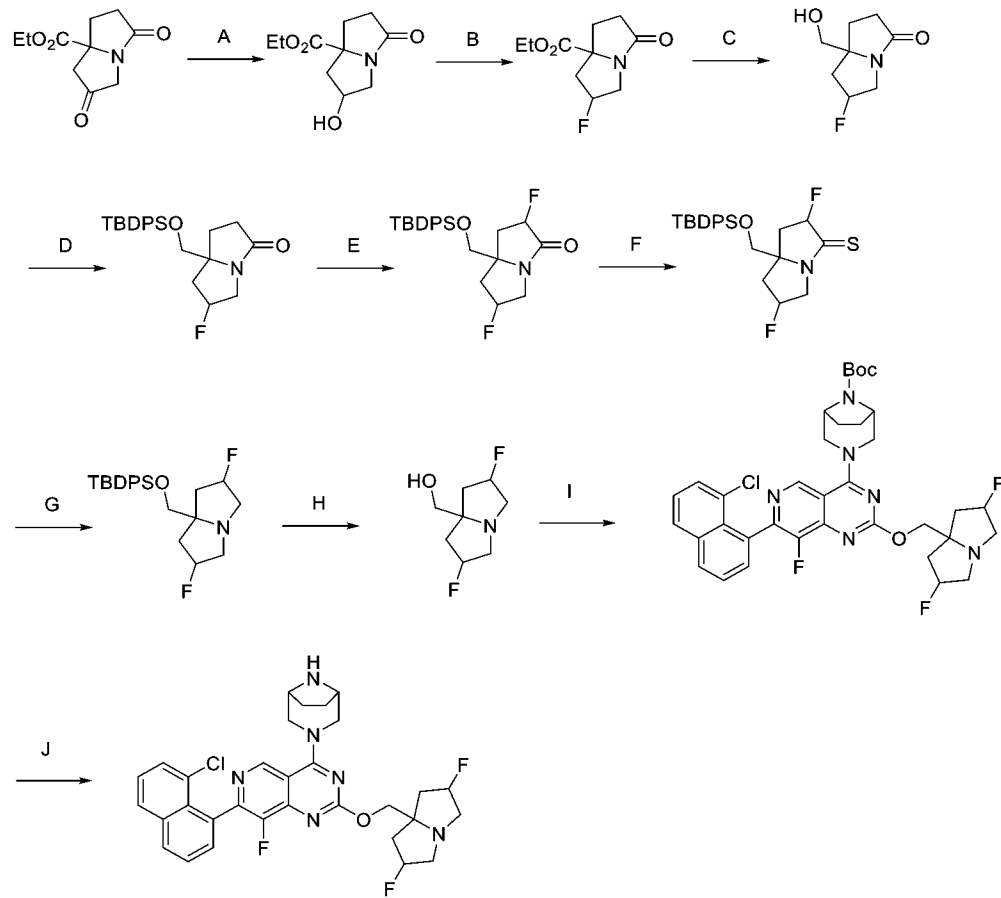
2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (53 mg, 0.14 mmol) 及 肆(三苯基膦)鈀(0) (10 mg, 0.0090 mmol) 懸浮於1,4,-二噁烷 (1 mL) 中。添加 2 M K₂CO₃水溶液 (0.14 ml, 0.28 mmol)。小瓶用氬氣脫氣，密封且加熱至95°C 保持16小時。將反應將混合物冷卻且用EtOAc稀釋。分離有機物且濃縮，得到紅色油。該油藉由製備型HPLC (5-95% MeCN/H₂O + 0.1% TFA) 純化。合併所需溶離份且分配於DCM與飽和NaHCO₃水溶液之間。分離有機層且經MgSO₄脫水，得到(1R,5S)-3-(7-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) (42 mg, 59%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 780.9 (M+H)。

【1400】 步驟B. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)酚 雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (外消旋，反式)。將(1R,5S)-3-(7-(5-(苯甲氧基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (外消旋，反式) (42 mg, 0.054 mmol) 及五甲基苯 (24 mg, 0.16 mmol) 溶解於DCM (2 mL) 中。將溶液冷卻至-78°C 且逐滴添加含1 M三氯化硼之DCM (0.3 mL)。經30分鐘將混合物升溫至0°C。反應物用1:1 MeCN:MeOH (5 mL) 淬滅且濃縮。純化萃取物 (製備型 HPLC, 5-95% MeCN/H₂O/0.1% TFA) 且凍乾，得到3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((2-氟四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-4-(2,2,2-三氟乙基)酚 雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (外消旋，反式) (10 mg, 27%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 591 (M+H)。

實施例425



4-((1R,5S)-3,8-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,6-二氟六氫-1H-吡叻-7a-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶（異構體之混合物）



【1401】 步驟A. 2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-甲酸乙酯（異構體之混合物）。向2,5-二側氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-甲酸乙酯（2.9 g，14 mmol）於甲醇（46 mL）中之溶液中添加硼氫化鈉（0.13 g，3.4 mmol）且攪拌30分鐘。濃縮溶液且藉由矽膠層析（1至20% MeOH/DCM，1% NH₄OH）純化，得到2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡叻-7a(5H)-甲酸乙酯（異構體之混合物）（2.4 g，81%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 214.1 (M+H)。

【1402】 步驟B. 2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯（異構體之混合物）。在-78℃下向2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯（異構體之混合物）（2.4 g，11.2 mmol）於二氯甲烷（37 mL）中之溶液中添加脫氧加氟物（2.5 ml，13 mmol）。將溶液緩慢升溫至室溫且攪拌5小時。溶液用甲醇淬滅，用DCM稀釋且用NaHCO₃洗滌。濃縮有機物且藉由逆相層析（5至95% MeCN/水（具有0.1% TFA））純化。產物用DCM稀釋且用NaHCO₃及鹽水洗滌。有機層用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯（異構體之混合物）（1.1 g，46%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 216.1 (M+H)

【1403】 步驟C. 6-氟-7a-(羥基甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮（異構體之混合物）。在0℃下向2-氟-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯（異構體之混合物）（1.1 g，5.2 mmol）於THF（26 mL）中之溶液中添加硼氫化鋰（2.0 M於THF中）（5.2 ml，10 mmol）。將反應物升溫至室溫且攪拌1小時。添加硼氫化鋰（2.5 ml，5.0 mmol）且攪拌反應物45分鐘。反應混合物用甲醇淬滅，濃縮且分配於二氯甲烷與飽和NaHCO₃之間。有機物用鹽水洗滌，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。過濾水層，冷凍且凍乾。合併兩種物質，得到6-氟-7a-(羥基甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮（異構體之混合物）（0.89 g，100%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 174.1 (M+H)

【1404】 步驟D. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-6-氟六氫-3H-吡喃-3-酮（異構體之混合物）。在0℃下向6-氟-7a-(羥基甲基)六氫-3H-吡喃-3-酮（異構體之混合物）（0.71 g，4.1 mmol）及1H-咪唑（0.42 g，6.2 mmol）於DCM（8 mL）中之溶液中添加第三丁基氯二苯基矽烷（1.4 ml，5.3 mmol）。在室溫下攪拌反應物90分鐘。反應混合物用DCM稀釋且用NaHCO₃及鹽水洗滌。有機層用Na₂SO₄脫水，過濾，濃縮且藉由矽膠層析（5至95% EtOAc/己烷）純化，得到7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-6-氟六氫-3H-吡喃-3-酮（異構體之混合物）（1.1 g，66%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 412.2 (M+H)。

【1405】 步驟E. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-3H-吡吡-3-酮 (異構體之混合物)。在-78℃下向7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-6-氟六氫-3H-吡吡-3-酮 (異構體之混合物) (1.1 g, 2.7 mmol) 於四氫呋喃 (11 mL) 中之溶液中添加2M LDA (4.1 ml, 8.2 mmol)。在-40℃下攪拌反應物10分鐘。將反應物冷卻至-78℃且添加NFSI (1.7 g, 5.4 mmol) 於THF (3 mL) 中之溶液。將反應物升溫至室溫且攪拌1小時。溶液用NH₄Cl淬滅。溶液用DCM稀釋且用NaHCO₃洗滌。濃縮有機物且藉由矽膠層析 (5至95% EtOAc/己烷) 純化, 得到7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-3H-吡吡-3-酮 (異構體之混合物) (520 mg, 44%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 430.2 (M+H)。

【1406】 步驟F. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-3H-吡吡-3-硫酮 (異構體之混合物)。在氮氣下, 將7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-3H-吡吡-3-酮 (異構體之混合物) (0.52 g, 1.2 mmol) 及勞森試劑 (Lawesson's Reagent) (0.64 g, 1.6 mmol) 於苯 (8 mL) 中之溶液加熱至70℃保持45分鐘。將溶液冷卻至室溫, 用DCM稀釋且用NaHCO₃洗滌。濃縮有機物且藉由矽膠層析 (5至95% EtOAc/己烷) 純化, 得到7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-3H-吡吡-3-硫酮 (異構體之混合物) (0.43 g, 80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 446.2 (M+H)。

【1407】 步驟G. 7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-1H-吡吡 (異構體之混合物)。向7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-3H-吡吡-3-硫酮 (異構體之混合物) (0.43 g, 0.96 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之溶液中添加阮尼鎳 (0.10 ml, 0.96 mmol)。將反應物加熱至70℃隔夜。過濾反應物, 用DCM稀釋且用NaHCO₃洗滌。濃縮有機物且藉由逆相層析 (5至95% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑)) 純化。將產物凍乾, 得到7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-1H-吡吡 (異構體之混合物) (25 mg, 6%)。

LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 416.2 (M+H)。

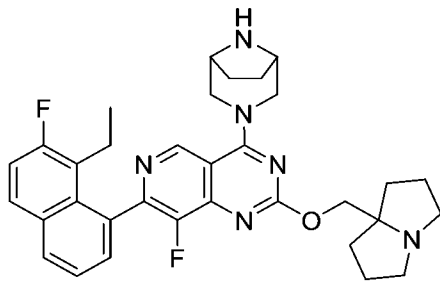
【1408】 步驟H. (2,6-二氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (異構體之混合物)。在0°C下向7a-(((第三丁基二苯基矽基)氧基)甲基)-2,6-二氟六氫-1H-吡啶 (異構體之混合物) (25 mg, 0.060 mmol) 於四氫呋喃 (0.3 mL) 中之溶液中添加1 M TBAF (0.3 ml, 0.30 mmol) 且在室溫下攪拌反應物1小時。將溶液升溫至45°C 且攪拌1小時。將溶液冷卻至室溫，濃縮且用DCM稀釋且用水洗滌。將水層凍乾，得到粗(2,6-二氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (異構體之混合物) (11 mg, 103%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 178.1 (M+H)。

【1409】 步驟I. (1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,6-二氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (異構體之混合物)。將4 Å分子篩 (30 mg)、(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (14 mg, 0.025 mmol)、(2,6-二氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲醇 (異構體之混合物) (3 mg, 0.017 mmol)、RuPhos Pd Gen3 precatalyst (1.4 mg, 0.0017 mmol) 及Cs₂CO₃ (22 mg, 0.068 mmol) 於1,4-二噁烷 (0.2 mL) 中之混合物用氬氣充氣5分鐘且在密封小瓶中，在90°C下攪拌隔夜。過濾溶液且藉由逆相層析 (5->95% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑)) 純化。合併含有產物之溶離份且凍乾，得到(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,6-二氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (異構體之混合物) (3 mg, 25%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 695.2 (M+H)。

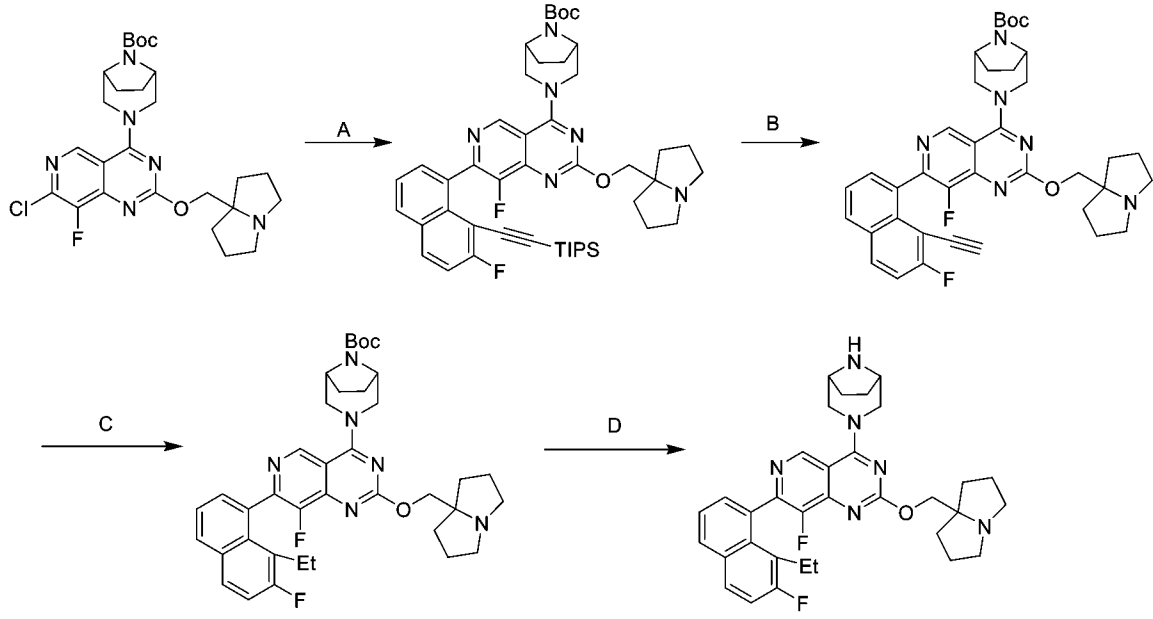
【1410】 步驟J. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,6-二氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯) (異構體之混合物)。將(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,6-二氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷

-8-甲酸酯 2,2,2-三氟乙酸第三丁酯（異構體之混合物）（3 mg，0.004 mmol）於 TFA（0.1 mL）及DCM（0.1 mL）中之溶液攪拌30分鐘。濃縮溶液且藉由逆相層析（5->95% MeCN/水（具有0.1% TFA作為調節劑））純化。合併含有產物之溶離份且凍乾，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-2-((2,6-二氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶雙(2,2,2-三氟乙酸酯)（異構體之混合物）（1.3 mg，43%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 595.2 (M+H)。

實施例426



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1411】 步驟A. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙

第778頁，共 864 頁(發明說明書)

環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯：將((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷 (51 mg, 0.11 mmol)、(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 0.094 mmol) 及甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鉍(II) (14 mg, 0.019 mmol) 懸浮於THF (1 mL) 中且添加K₃PO₄ (0.28 ml, 1 M於水中)。小瓶用氬氣脫氣，密封且加熱至60°C保持16小時。將混合物冷卻且用EtOAc稀釋。有機物用水洗滌，經MgSO₄脫水且濃縮，得到棕色油。萃取物（製備型HPLC，5-95% MeCN/H₂O/0.1% TFA，在15分鐘內）純化且藉由分配於飽和NaHCO₃水溶液與DCM之間來以游離鹼形式分離。有機物經MgSO₄脫水且濃縮，得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (51 mg, 66%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 823.9 (M+H)。

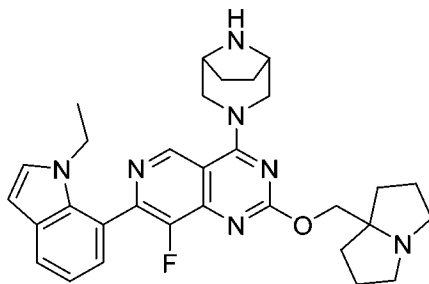
【1412】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。用(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-(((2S,7aR)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(5-((三異丙基矽基)乙炔基)異喹啉-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例204步驟B合成，得到(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 68%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 666.9 (M+H)。

【1413】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃

-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 0.042 mmol) 於MeOH (2 mL) 中之溶液用氫氣脫氣。向此溶液中添加氫氧化鈣 (20%碳上)。溶液用氫氣吹掃且在H₂氛圍下攪拌懸浮液2小時。過濾懸浮液且濃縮，得到(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 99%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 670.9 (M+H)。

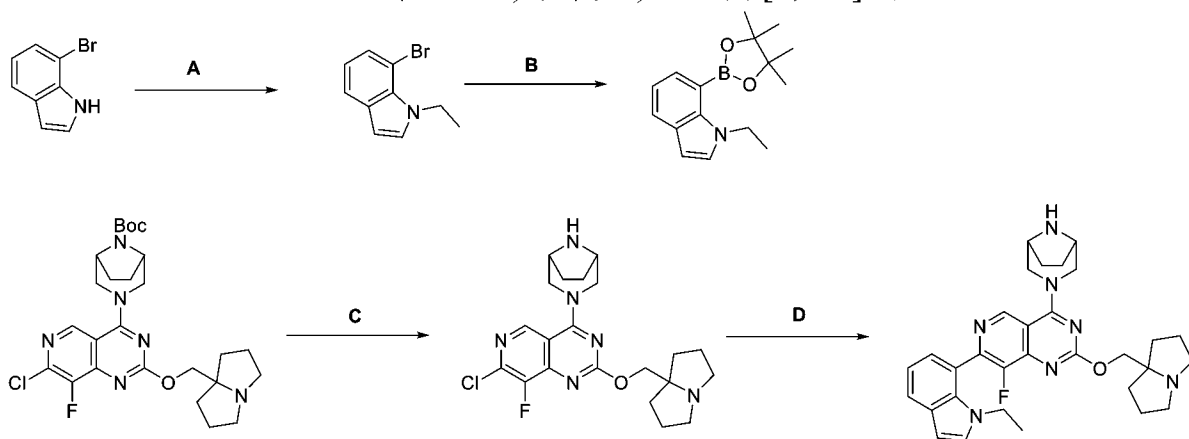
【1414】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽。用(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例229步驟B合成，得到4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶二鹽酸鹽 (15 mg, 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 571.0 (M+H)。

實施例427



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(1-乙基-1H-吲哚-7-基)-8-氟-2-((六氫

-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1415】 步驟A. 7-溴-1-乙基-1H-吡啶。將7-溴-1H-吡啶 (500 mg, 2.55 mmol) 添加至具有攪拌棒及隔片之圓底燒瓶中。將圓底燒瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加無水THF (9 mL)。將圓底燒瓶冷卻至0°C 且逐份添加60% NaH (0.15 g, 3.8 mmol)。將反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將圓底燒瓶冷卻至0°C 且逐滴添加碘乙烷 (0.27 ml, 3.32 mmol)。將反應物升溫至室溫。再添加碘乙烷 (0.27 ml, 3.3 mmol) 且將反應物加熱至65°C 保持1小時。將圓底燒瓶冷卻至0°C 且緩慢添加水。反應物用DCM萃取。DCM層用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。經由逆相層析 (C18, 含0-100% MeCN之水 (具有0.1% TFA)) 純化萃取物。合併含有產物之溶離份，用EtOAc稀釋且相繼用飽和NaHCO₃及水洗滌。EtOAc層用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈淡黃色油狀之7-溴-1-乙基-1H-吡啶 (0.41 g, 72%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 272.2 (M+H)。

【1416】 步驟B. 1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶。將7-溴-1-乙基-1H-吡啶 (0.20 g, 0.89 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.68 g, 2.7 mmol)、PdCl₂(dppf) (65 mg, 0.089 mmol) 及 KOAc (0.26 g, 2.7 mmol) 添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加二噁烷 (5 mL)。小瓶用N₂充氣15分鐘且將反應物加熱至95°C 保持2小時。反應物用DCM稀釋且經矽藻土塞過濾且濃縮濾液。經由逆相層析 (C18, 含0-100% MeCN之水 (具有0.1% TFA)) 純化萃取物。合併含有產

第781頁，共 864 頁(發明說明書)

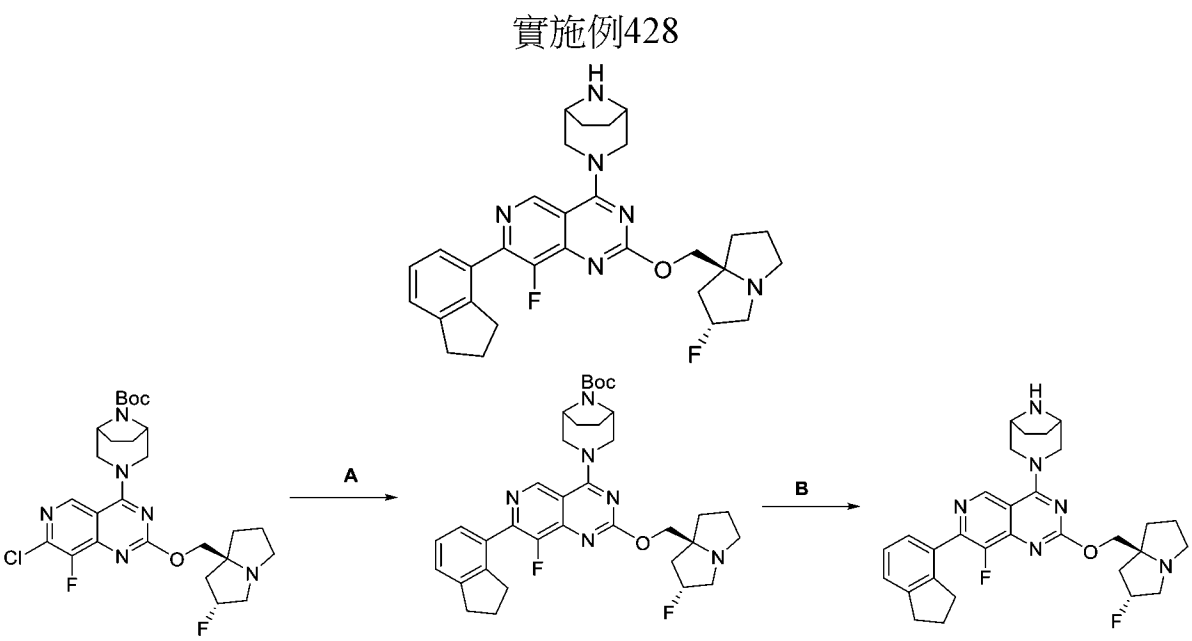
FCP-063857

物之溶離份，用Et₂O稀釋且相繼用飽和NaHCO₃及水洗滌。Et₂O層用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈棕色油狀之1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶 (0.14 g, 59%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 272.3 (M+H)。

【1417】 步驟C. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.10 g, 0.19 mmol) 添加至具有攪拌棒之小瓶中。相繼添加DCM (1 mL) 及TFA (0.5 mL)。在室溫下攪拌反應物30分鐘，接著濃縮。用0-80% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離經由逆相層析純化萃取物。合併含有產物之溶離份，冷凍且凍乾。使三氟乙酸鹽與甲醇一起通過PL-HCO₃ ME樹脂塞且濃縮，得到呈白色固體狀之4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。(76 mg, 91%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 433.3 (M+H)。

【1418】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(1-乙基-1H-吡啶-7-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。將4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (21 mg, 0.05 mmol)、1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶 (20 mg, 0.075 mmol) 及XPhos Pd G2 (8 mg, 0.01 mmol) 添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加經脫氣之THF (0.25 mL) 及經脫氣之0.5 M K₃PO₄水溶液 (0.2 mL, 0.10 mmol)。將反應物加熱至40℃保持1小時。反應物用水稀釋且用DCM萃取3次。合併DCM層，用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。用0-80% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離經由逆相層析純化萃取物。合併含有產物之溶離份，冷凍且凍乾。使三氟乙酸鹽與甲醇一起通過PL-HCO₃ ME樹脂塞且濃縮，得到呈白色固體狀之4-

((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(1-乙基-1H-吡啶-7-基)-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (10 mg , 35%) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 542.4 (M+H) 。

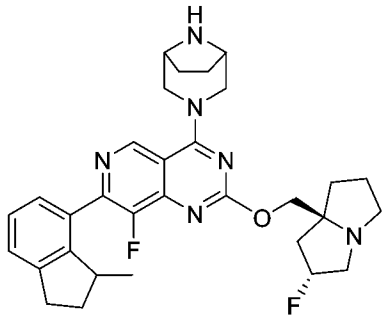


4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋，反式)

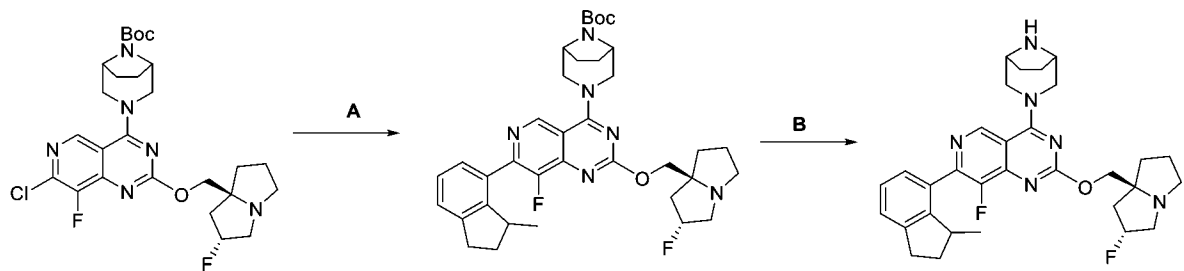
【1419】 步驟A. 3-(7-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向含有3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (40 mg , 0.073 mmol) 、 2-(2,3-二氫-1H-茛-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (35 mg , 0.15 mmol) 、 Pd(PPh₃)₄ (8.4 mg , 0.0073 mmol) 之小瓶中相繼添加K₂CO₃ (1.0 M , 0.11 ml , 0.22 mmol) 及1,4-二噁烷 (0.7 ml) 。密封小瓶且混合物在80℃下加熱4小時。將溶液冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈棕色油狀之粗標題化合物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 633.4 (M+H) 。

【1420】 步驟B. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向含上述粗3-(7-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之DCM (1.0 mL) 中添加TFA (0.50 ml)。在室溫下攪拌溶液0.5小時，濃縮且用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化萃取物。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (6.0 mg, 15%, 2個步驟)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 533.4 (M+H)。

實施例429



4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋，反式)

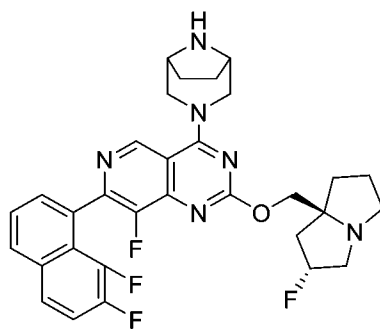


【1421】 步驟A. 3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向含有3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-

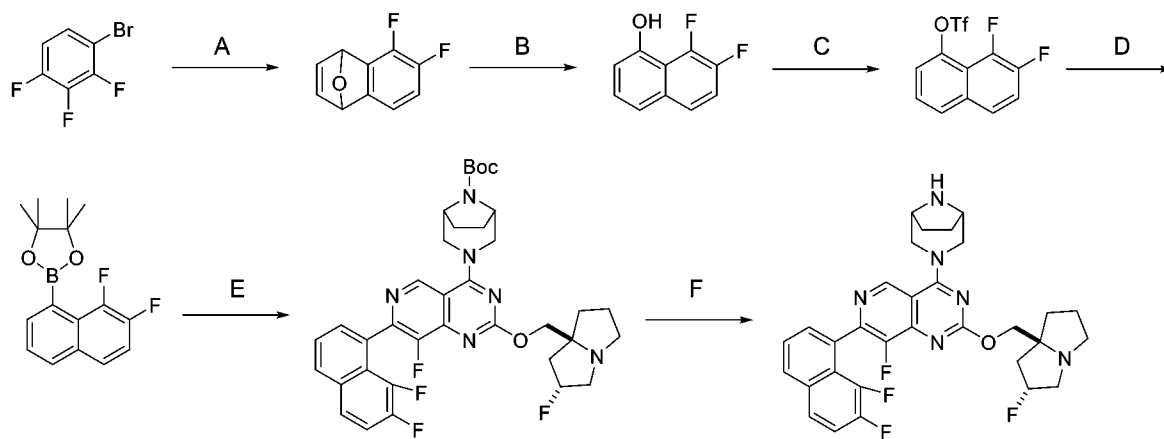
8-甲酸第三丁酯 (55 mg, 0.10 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (52 mg, 0.20 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.010 mmol) 之小瓶中相繼添加K₂CO₃ (2.0 M, 0.30 mmol) 及1,4-二噁烷 (1.0 ml)。密封小瓶且混合物在80°C下加熱15小時。將溶液冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈棕色油狀之粗標題化合物。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 647.3 (M+H)。

【1422】 步驟B. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(3-甲基-2,3-二氫-1H-茚-4-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯於DCM (1.0 mL) 中之溶液中添加TFA (0.50 ml)。在室溫下攪拌溶液0.5小時且濃縮。用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化萃取物。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物。(40 mg, 73%, 2個步驟)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 547.3 (M+H)。

實施例430



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋，反式)



【1423】 步驟A. 5,6-二氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘。在 N_2 氛圍下將經攪拌之四氫呋喃（20 ml，10 mmol）、呋喃（3.6 ml，50. mmol）及鎂（0.31 g，13 mmol）之混合物回流且經1小時逐滴添加1-溴-2,3,4-三氟苯（2.1 g，10 mmol）於THF（3 mL）中之溶液。攪拌反應混合物且加熱24小時。將混合物冷卻至室溫且用水淬滅。將懸浮液分配於MTBE（50 mL）與水（20 mL）之間。有機相用水及鹽水（各15 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，在真空中蒸發且用2至10% EtOAc/己烷溶離在矽膠上層析，得到所需產物（0.90 g，50%）。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.07 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=7.5, 3.7$ Hz), 6.75 (1H, ddd, $J=10.7, 7.6, 6.9$ Hz), 5.97 (1H, s), 5.71 (1H, m)。

【1424】 步驟B. 7,8-二氟萘-1-醇。在 N_2 下將經攪拌之5,6-二氟-1,4-二氫-1,4-環氧基萘（0.90 g，5.0 mmol）、己烷（3 mL），甲醇（5 mL）及12 M鹽酸（1.2 ml，15 mmol）之混合物中回流1小時。再添加HCl（1.2 ml，15 mmol）且將反應混合物回流2小時。將混合物冷卻且分配於水與DCM（各20 mL）之間。分離各層。水層用DCM（10 mL）萃取。合併之有機相用磷酸鹽緩衝液（pH 6-7）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且在真空中蒸發。萃取物用10至20% EtOAc/己烷溶離在矽膠上層析，得到所需產物（0.59 g，66%）。 1H NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz): 7.53 (1H, ddd, $J=8.1, 5.0, 2.2$ Hz), 7.36 - 7.19 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.46 (1H, d, $J=20.1$ Hz)。

【1425】 步驟C. 三氟甲烷磺酸7,8-二氟萘-1-基酯。將經攪拌之7,8-二氟萘-1-醇（0.58 g，3.22 mmol）及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺（0.84 ml，4.8 mmol）於

第786頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

二氯甲烷 (16 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C 且逐滴添加三氟甲磺酸酐 (0.60 ml, 3.5 mmol)。將反應混合物升溫至室溫且用飽和 NaHCO_3 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且在真空中蒸發。固體用2至20% EtOAc/己烷溶離在矽膠上層析，得到產物 (0.80 g, 80%)。

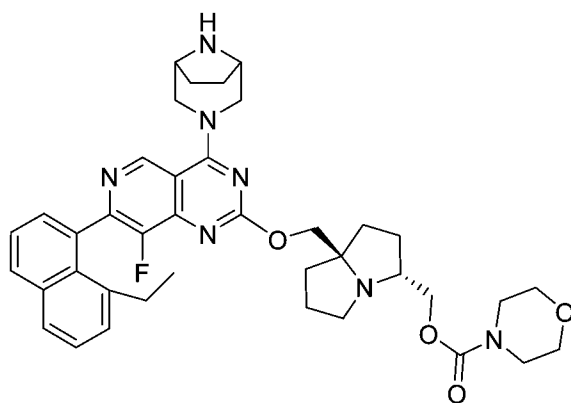
【1426】 步驟D. 2-(7,8-二氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。將經攪拌之三氟甲磺酸7,8-二氟萘-1-基酯 (0.80 g, 2.5 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (1.9 g, 7.7 mmol)、乙酸鉀 (0.75 g, 7.7 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.21 g, 0.26 mmol) 及1,4-二噁烷 (5 mL) 之混合物中脫氣且在 80°C 下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且分配於MTBE與水 (各20 mL) 之間。分離各層。合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，在真空中蒸發且用5% EtOAc/己烷溶離進行層析，得到產物 (0.62 g, 83%)。 ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 400 MHz): 7.80 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.56 (1H, ddd, $J=9.0, 4.9, 2.2$ Hz), 7.40 (1H, t, $J \sim 7.6$ Hz), 7.32 - 7.23 (1H, m), 1.33 (12H, s)。

【1427】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 0.091 mmol)、2-(7,8-二氟萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (53 mg, 0.18 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 0.0091 mmol)、1,4-二噁烷 (0.9 mL) 及2 M Na_2CO_3 (0.14 ml, 0.27 mmol) 之混合物脫氣，封蓋小瓶且在 80°C 下攪拌反應物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且分配於水與EtOAc (各15 mL) 之間。分離各層。有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，在真空中蒸發且用4% MeOH/DCM (具有1% NH_4OH 作為調節劑) 溶離在矽膠上層析。用5-95% MeCN/水 (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由逆相層析純化萃取物。合併目標溶離

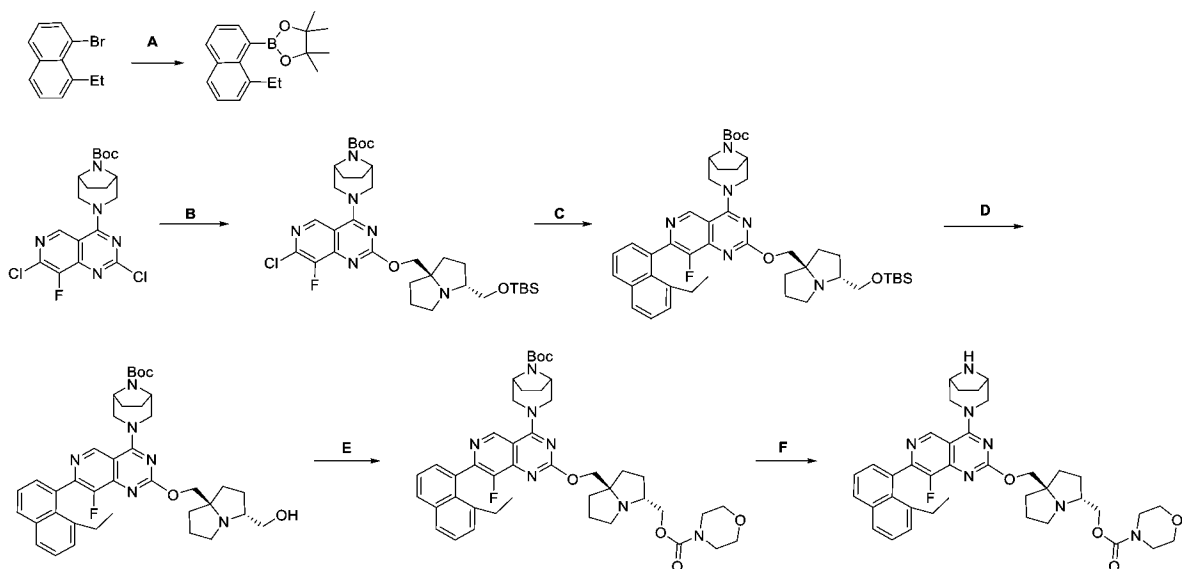
份，在真空中濃縮，用 Na_2CO_3 鹼化且用DCM (2×15 mL) 萃取。合併之萃取物經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中蒸發，得到產物 (23 mg, 37%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 679.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【1428】 步驟F. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在攪拌下將(1R,5S)-3-(7-(7,8-二氟萘-1-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (23 mg, 0.034 mmol) 及DCM (0.8 mL) 之混合物冷卻至0°C且一次性添加含4 M氯化氫之二噁烷 (0.84 ml, 3.4 mmol)。反應混合物在室溫下保持2小時。將二噁烷-HCl相傾析且廢棄。沈澱物在氮氣流下脫水，用2滴水濕潤，與DCM (10 mL) 及2 M Na_2CO_3 (0.5 mL) 混合且進行音波處理。有機相經 Na_2CO_3 脫水，過濾且在真空中蒸發，得到目標化合物 (20 mg, 97%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 579.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實施例431



味啉-4-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯 (反式對映異構體)



【1429】 步驟A. 2-(8-乙基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。向1-溴-8-乙基萘 (4.7 g, 20 mmol) 於1,4-二噁烷 (67 mL) 中之溶液中添加KOAc (3.9 g, 40 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼烷) (10 g, 40 mmol) 及PdCl₂(dppf)。DCM (0.73 g, 1.00 mmol)。混合物在N₂下，在90℃下加熱15小時。將混合物冷卻至室溫且用己烷淬滅。過濾混合物，濃縮濾液且用0至5% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (2.5 g 45%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 3.23 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.37 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

【1430】 步驟B. 3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下向3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.92 g, 2.2 mmol) 及((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇 (0.54 g, 1.9 mmol) 於THF (9 mL) 中之溶液中添加NaH (90 mg, 2.3 mmol)。將混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌18小時。用0至10% MeOH/EtOAc (具有5% NH₃·H₂O作為溶離劑) 溶離藉由急驟層析純化混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (0.82

g, 64%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 677.4 (100%), 679.4 (40%) ($M+H$, $M+3$)。

【1431】 步驟C. 3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向含有3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (68 mg, 0.10 mmol)、2-(8-乙基萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (57 mg, 0.20 mmol)、CataCXium® A Pd G3 (22 mg, 0.030 mmol) 之小瓶中添加THF (1.0 ml) 及 K_3PO_4 (0.20 ml, 0.20 mmol)。小瓶用Ar吹掃且用隔片密封。混合物在70°C下加熱6小時，冷卻至室溫且用0至10% MeOH/EtOAc (具有5% $NH_3 \cdot H_2O$) 溶離藉由急驟層析純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (64 mg, 80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 797.5 ($M+H$)。

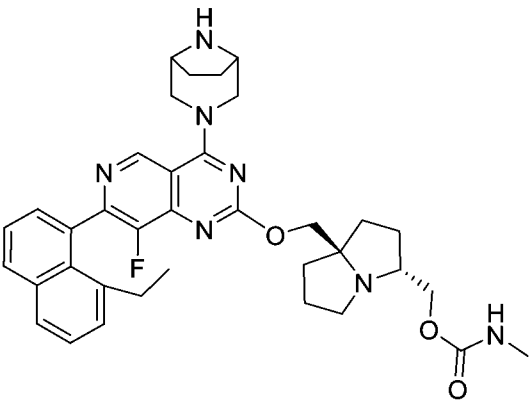
【1432】 步驟D. 3-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (64 mg, 0.080 mmol) 於THF (0.40 mL) 中之溶液中添加TBAF (0.16 ml, 0.16 mmol)。在室溫下攪拌溶液2小時且用0-95% CH_3CN/H_2O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化。合併所需溶離份，用 $NaHCO_3$ (飽和) 鹼化且用EtOAc萃取。合併之萃取物經 Na_2SO_4 脫水且濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物 (58 mg, 106%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 683.4 ($M+H$)。

【1433】 步驟E. 3-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-

3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0°C下向3-(7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (58 mg, 0.085 mmol) 及Et₃N (24 µl, 0.17 mmol) 於THF (1.7 mL) 中之溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯 (26 mg, 0.13 mmol)。在0°C下攪拌溶液1小時。在0°C下向懸浮液中逐滴添加咪啉 (17 µl, 0.20 mmol)。在0°C下攪拌混合物1小時且用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用EtOAc萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (10 mg, 31%, 2個步驟)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 796.3 (M+H)。

【1434】 步驟F. 咪啉-4-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯。向咪啉-4-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯 (10 mg, 0.013 mmol) 於DCM (1.0 mL) 中之溶液中添加TFA (0.50 ml)。在室溫下攪拌溶液45分鐘且濃縮。用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化萃取物。合併所需溶離份, 用NaHCO₃鹼化且用DCM/IPA (10:1) 萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (5 mg, 57%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 696.4 (M+H)。

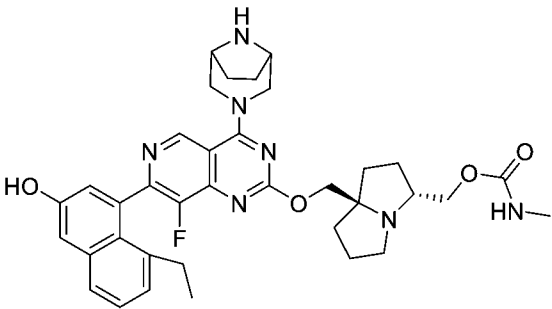
實施例432



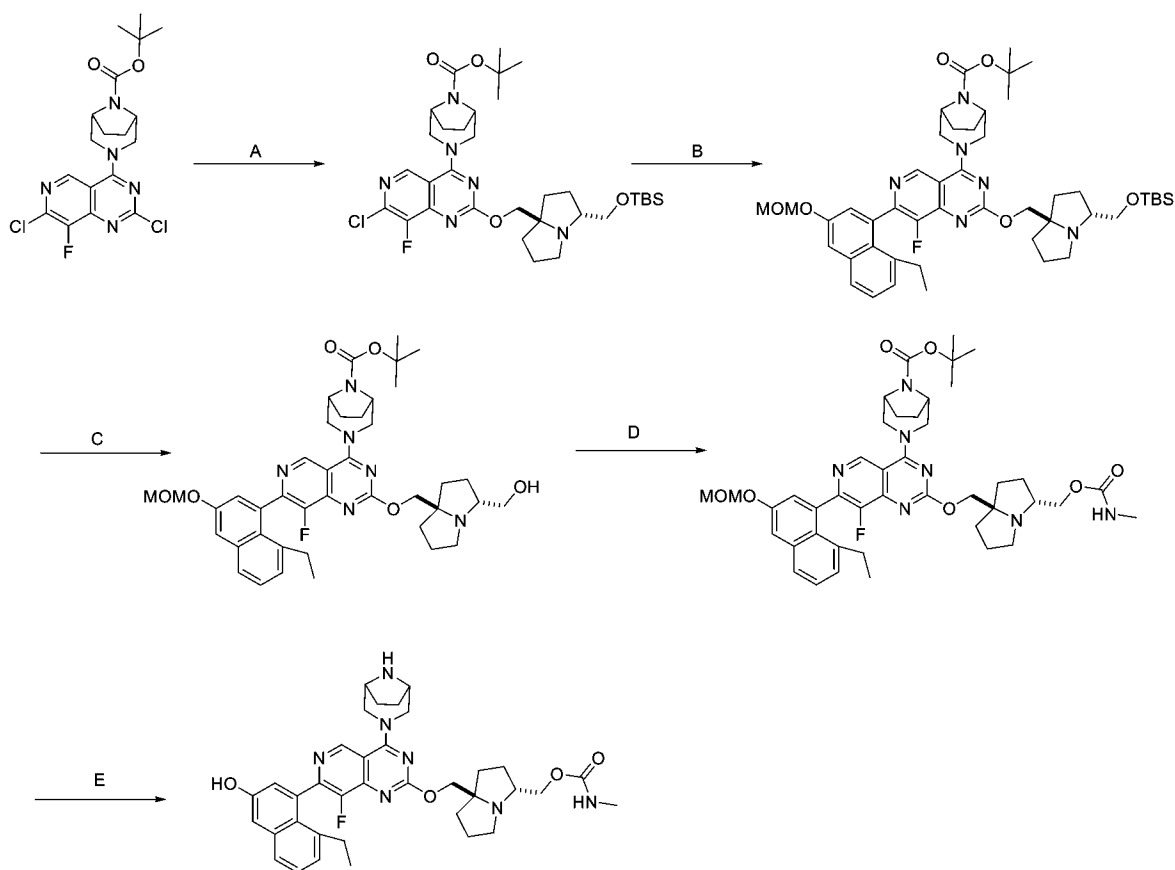
甲基胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡啶-3-基)甲酯（反式對映異構體）

【1435】 在步驟E中用甲基胺代替咪啉，根據實施例431合成。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 640.4 (M+H)。

實施例433



甲基胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡啶-3-基)甲酯（反式外消旋）



【1436】 步驟A. 3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下向(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.04 g, 2.42 mmol) 及3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇 (0.60 g, 2.1 mmol) 於THF (50 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (93 mg, 2.3 mmol)。將混合物升溫至環境溫度，攪拌16小時，用飽和NH₄Cl (50 mL) 淬滅且用EtOAc (3×30 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用0至20% MeOH/DCM溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物 (0.71 g, 50%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 678.3 (M+H)。

【1437】 步驟B. 3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在THF (2 mL) 中

合併3-(2-((-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.10 g, 0.15 mmol)、2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(61 mg, 0.18 mmol)及甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)(22 mg, 0.03 mmol)且用磷酸鉀(0.44 ml, 1.0 M, 0.44 mmol)處理。混合物用Ar吹掃且接著在密封小瓶中,在60°C下加熱16小時。將經冷卻之混合物分配於水(10 mL)與EtOAc(10 mL)之間,且用EtOAc(2×10 mL)萃取水層。合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且在真空中濃縮。用0-16% MeOH/DCM溶離藉由急驟層析純化萃取物,得到呈淡黃色發泡體狀之標題化合物(89 mg, 70%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 858.4 (M+H)。

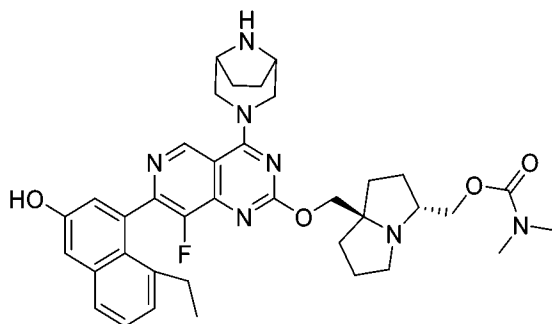
【1438】 步驟 C. 3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(2-((-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(89 mg, 0.10 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加TBAF(0.30 ml, 0.30 mmol)。在環境溫度下攪拌溶液30分鐘,分配於水(10 mL)與EtOAc(10 mL)之間且分離各層。水層用EtOAc(2×10 mL)萃取且合併之有機相用鹽水(10 mL)洗滌,經Na₂SO₄脫水,過濾且濃縮,得到標題化合物,其直接用於下一反應中。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 743.4 (M+H)。

【1439】 步驟 D. 3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(((甲基胺甲鹽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-

基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (38 mg, 0.050 mmol) 於THF (1 mL) 中之溶液中相繼添加三乙胺 (21 μ L, 0.15 mmol) 及對硝基苯基氯甲酸酯 (15 mg, 0.08 mmol)。攪拌混合物10分鐘且添加甲基胺 (0.25 ml, 0.50 mmol)。在攪拌10分鐘之後，將混合物分配於飽和NaHCO₃ (10 mL) 與EtOAc (10 mL) 之間，分離各層。水層用EtOAc (2 $\times$ 5 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水洗滌 (5 mL)，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用0-20% MeOH/DCM溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈無色玻璃狀之標題化合物 (15 mg, 36%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 800.4 (M+H)。

【1440】 步驟E. 胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡吡-3-基)甲酯。向(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((-3-(((甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (15 mg, 0.018 mmol) 於DCM (0.5 mL) 中之溶液中添加4 N HCl/二噁烷 (0.5 mL)。攪拌混合物1小時且接著在真空中濃縮。萃取物用Et₂O濕磨，過濾且在真空中脫水，得到呈黃色固體狀之呈鹽酸鹽形式之標題化合物 (10 mg, 72%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 656.4 (M+H)。

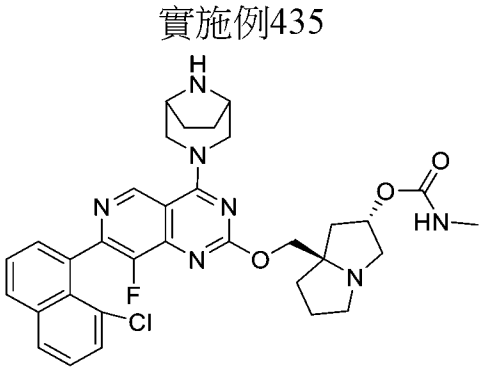
實施例434



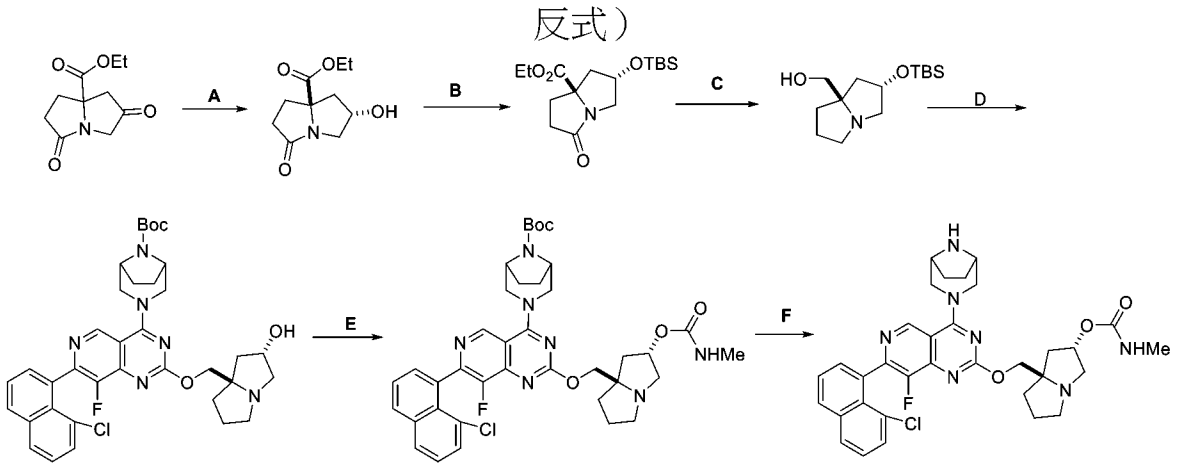
二甲基胺基甲酸7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-3-羥基

萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡吡-3-基)甲酯（反式
 外消旋）

【1441】 在步驟D中用二甲基胺代替甲基胺，根據實施例433合成，得到呈
 鹽酸鹽形式之標題產物（18 mg，77%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 670.4
 (M+H)。



甲基胺基甲酸(2S,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-
 1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡吡-2-基酯（外消旋，
 反式）



【1442】 步驟A. (2S,7aR)-2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡吡-7a(5H)-甲酸乙
 酯。在0℃下向2,5-二側氧基四氫-1H-吡吡-7a(5H)-甲酸乙酯（2.4 g，11 mmol）於
 EtOH（29 mL）中之溶液中添加NaBH₄（0.12 g，3.1 mmol）。在0℃下攪拌混合物
 0.5小時且用NH₄Cl（飽和，30 ml）及水（5 ml）淬滅。混合物用氯仿/IPA（4:1）
 萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮。用0至100% EtOAc/己烷溶離藉由急

驟層析純化萃取物，得到呈白色固體狀之標題化合物（0.44 g，2.1 mmol，18%）及呈白色固體狀之順式異構體（1.22 g，50%）。兩種異構體之LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 214.3 (M+H)。

【1443】 步驟B. (2S,7aR)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯。向(2S,7aR)-2-羥基-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯（0.43 g，2.0 mmol）於DMF（10 mL）中之溶液中添加咪唑（0.34 g，5.0 mmol）及TBS-Cl（0.61 g，4.0 mmol）。在室溫下攪拌混合物15小時且用EtOAc淬滅。溶液用水及鹽水洗滌。溶液經Na₂SO₄脫水，濃縮且用0至80% EtOAc/己烷分離藉由急驟層析純化，得到呈無色油狀之標題化合物（0.52 g，79%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 328.2 (M+H)。

【1444】 步驟C. ((2S,7aR)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇。在0°C下向含有LAH（2.4 M THF，0.84 ml，2.00 mmol）之燒瓶中添加THF（2.5 mL），接著緩慢添加(2S,7aR)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-側氧基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-甲酸乙酯（0.16 g，0.50 mmol）於THF（2.5 ml）中之溶液。將混合物升溫至室溫且接著在50°C下加熱3小時且在70°C下加熱3小時。將溶液冷卻至0°C且用鹽水（0.50 ml）淬滅。過濾混合物且濾餅進一步用DCM/MeOH（9:1）洗滌。合併之有機溶液用鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈無色油狀之粗標題化合物（33 mg，24%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 372.3 (M+H)。

【1445】 步驟D. (1R,5S)-3-(2-(((2S,7aR)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在室溫下向(1R,5S)-3-(2-氯-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（55 mg，0.10 mmol）及((2S,7aR)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)四氫-1H-吡喃-

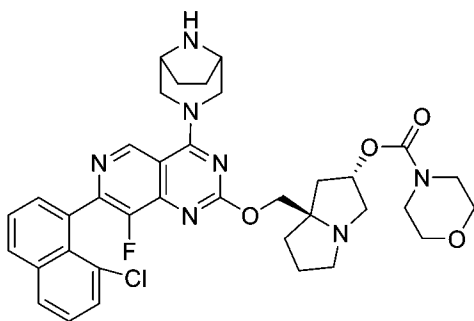
7a(5H)-基)甲醇 (30 mg, 0.11 mmol) 於THF (1.0 mL) 中之溶液中添加NaH (4.8 mg, 0.20 mmol)。在室溫下攪拌混合物4小時且用水淬滅。混合物用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮。將該物質溶解於THF (1.0 ml) 中且添加TBAF (0.10 ml, 0.20 mmol)。在室溫下攪拌溶液3.5小時且用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 中和且用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (29 mg, 43%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 675.3 (M+H)。

【1446】 步驟E. (1R,5S)-3-(2-(((2S,7aR)-2-((1H-咪唑-1-羰基)氧基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向含有(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-羥基四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (29 mg, 0.043 mmol) 及CDI (14 mg, 0.086 mmol) 之燒瓶中添加THF (0.9 ml)。在室溫下攪拌溶液15小時。在0℃下向溶液中添加MeNH₂ (2.0 M於THF中, 0.050 ml, 0.10 mmol)。在0℃下攪拌溶液1小時, 升溫至室溫且用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 中和且用EtOAc萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (8.0 mg, 55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 732.3 (M+H)。

【1447】 步驟F. 甲基胺基甲酸(2S,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-2-基酯。向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((2S,7aR)-2-((甲基胺基甲羰基)氧基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (8.0 mg, 0.011 mmol) 於DCM (0.60 mL) 中之溶液

中添加TFA (0.30 ml)。在室溫下攪拌溶液0.5小時且濃縮。用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化萃取物。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用CHCl₃/IPA (5:1) 萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物 (5.0 mg, 72%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 632.4 (100%) (M+H)。

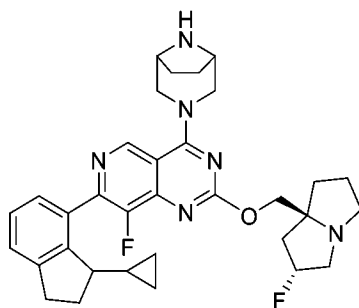
實施例436



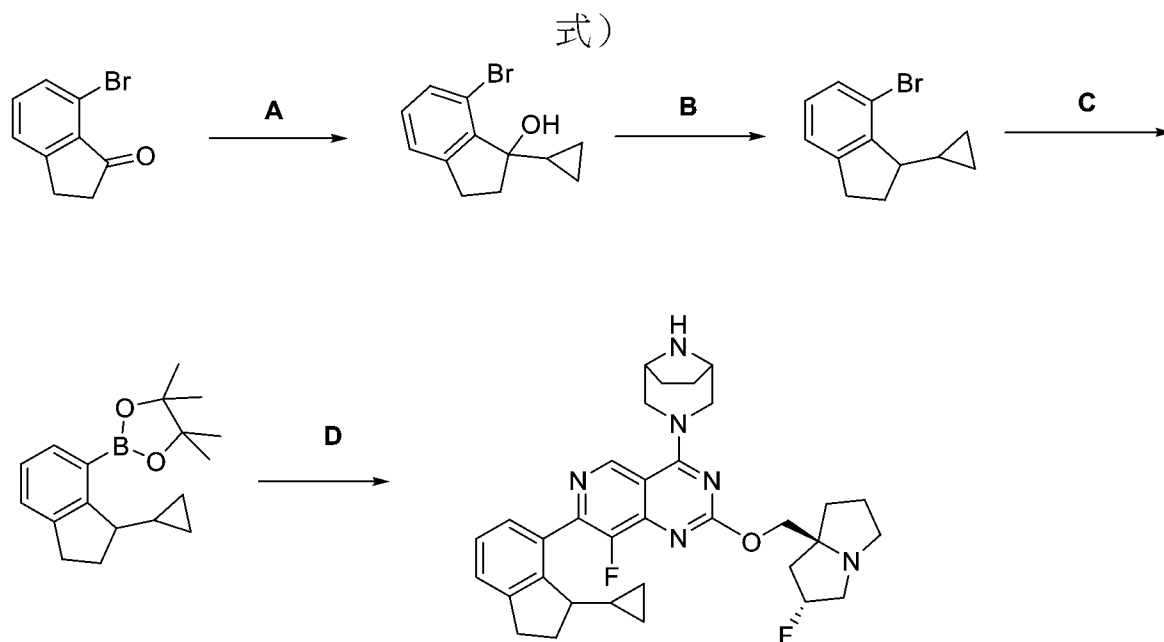
咪啉-4-甲酸(2S,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-2-基酯 (外消旋，反式)

【1448】 在步驟E中用咪啉代替甲基胺，根據實施例435合成，得到呈淺黃色固體狀之產物 (7.0 mg, 80%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 688.5 (M+H)。

實施例437



4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(3-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶 (外消旋，反式)



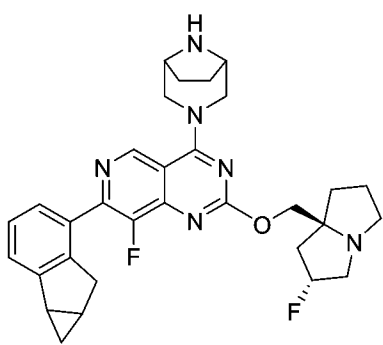
【1449】 步驟A. 7-溴-1-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-1-醇。在 N_2 下，在室溫下向7-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-酮（0.21 g，1.0 mmol）於THF（5.0 mL）中之懸浮液中添加溴化環丙基鎂（4.0 mL，2.0 mmol）。溶液在 $60^\circ C$ 下加熱3小時且冷卻至室溫。用0至25% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化混合物，得到呈無色油狀之標題化合物（116 mg，46%）。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.30-2.05 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 1H), 0.60-0.50 (m, 1H), 0.50-0.35 (m, 4H)。

【1450】 步驟B. 7-溴-1-環丙基-2,3-二氫-1H-茛。在 $0^\circ C$ 下向7-溴-1-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-1-醇（0.11 g，0.43 mmol）及三乙基矽烷（0.21 mL，1.3 mmol）於DCM（2 mL）中之溶液中添加 $BF_3 \cdot Et_2O$ （0.16 mL，1.3 mmol）。在 $0^\circ C$ 下攪拌溶液1小時且用 $NaHCO_3$ （飽和）淬滅。分離兩個層。有機層經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。用己烷溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈無色油狀之標題化合物（91 mg，89%）。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.65-0.50 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 1H), 0.25-0.15 (m, 1H)。

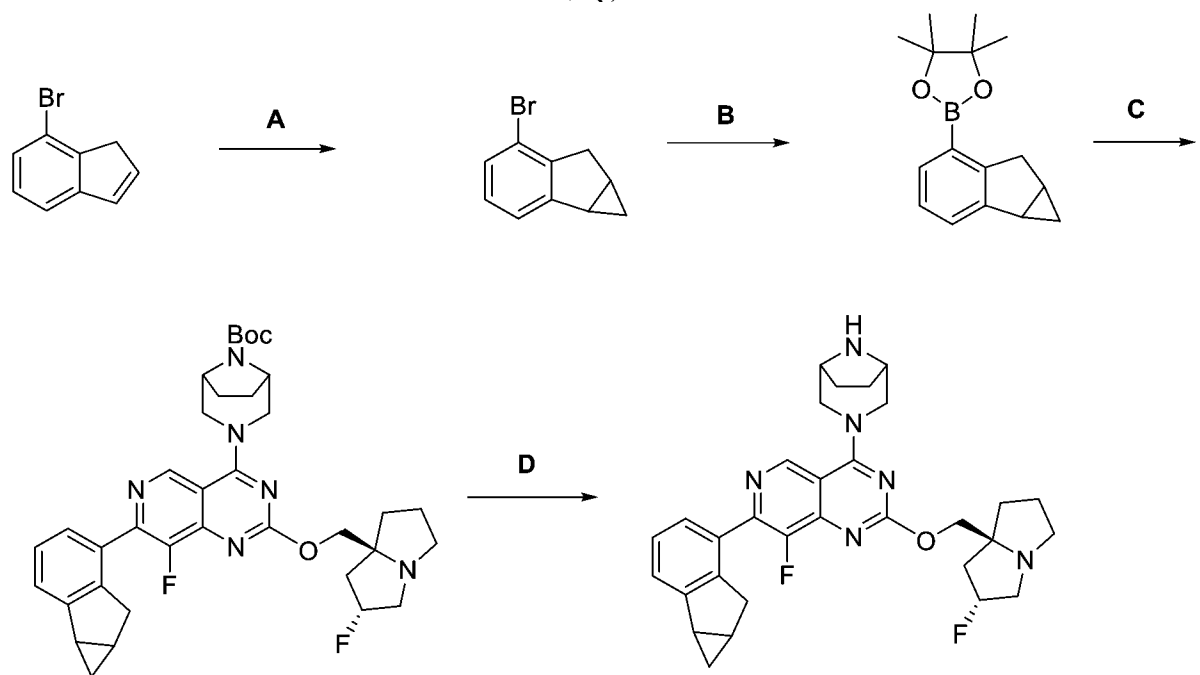
【1451】 步驟C. 2-(3-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下向7-溴-1-環丙基-2,3-二氫-1H-茛 (53 mg, 0.22 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-bi-1,3,2-二氧雜硼烷 (0.11 g, 0.45 mmol)、KOAc (66 mg, 0.67 mmol) 於1,4-二噁烷 (2.2 mL) 中之混合物中添加PdCl₂(dppf)。DCM (18 mg, 0.022 mmol)。混合物用Ar充氣5分鐘且在100°C下加熱15小時。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc淬滅且過濾。濃縮濾液且用0至30% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (48 mg, 76%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 285.3 (M+H)。

【1452】 步驟D. 3-(7-(3-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向含有3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (43 mg, 0.15 mmol)、2-(3-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (55 mg, 0.10 mmol)、Pd(Ph₃)₄ (12 mg, 0.010 mmol) 之小瓶中相繼添加K₂CO₃ (2.0 M, 0.15 ml, 0.30 mmol) 及1,4-二噁烷 (1.0 ml)。密封小瓶且混合物在80°C下加熱15小時。將混合物冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈黃色油狀之粗標題化合物。將該物質溶解於DCM (1.0 ml) 中且添加TFA (0.50 mL)。在室溫下攪拌溶液2小時，濃縮且用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化萃取物。合併所需溶離份，用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到標題化合物 (32 mg, 52%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 573.3 (M+H)。

實施例438



4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡叻-7a(5*H*)-基)甲氧基)-7-(1,1a,6,6a-四氫環丙[*a*]茛-5-基)吡啶并[4,3-*d*]嘓啶（外消旋，反式）



【1453】 步驟A. 5-溴-1,1a,6,6a-四氫環丙[*a*]茛。在N₂下向Et₂Zn（4.0 ml，4.0 mmol）之溶液中添加DCM（4.0 ml）。將溶液冷卻至0℃，接著逐滴添加TFA（0.31 ml，4.0 mmol）於DCM（2.0 mL）中之溶液。在攪拌20分鐘之後，添加CH₂I₂（0.32 ml，4.0 mmol）於DCM（2.0 ml，2.0 mmol）中之溶液。再攪拌20分鐘之後，添加5-溴-1,1a,6,6a-四氫環丙[*a*]茛（0.42 g，2.0 mmol）於DCM（2.0 mL）中之溶液。將混合物升溫至室溫且在室溫下繼續攪拌2小時。反應混合物用NaHCO₃（5 mL）淬滅。在室溫下攪拌5分鐘之後，添加NH₄Cl（飽和）。分離兩個層。有機層經Na₂SO₄脫水且濃縮。用己烷溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到

呈無色油狀之標題化合物 (0.42 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.23-7.17 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 3.12 (dd, J=6.7 Hz, 17.6 Hz, 1H), 2.96 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1 H), 1.13-0.92 (m, 2 H)。

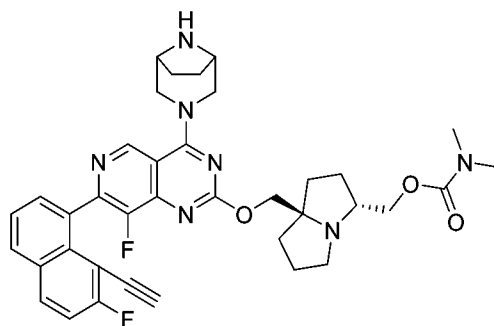
【1454】 步驟B. 4,4,5,5-四甲基-2-(1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茛-5-基)-1,3,2-二氧雜硼烷。向含有5-溴-1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茛 (84 mg, 0.40 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-bi-1,3,2-二氧雜硼烷(0.20 g, 0.80 mmol)、KOAc(0.12 g, 1.2 mmol)及1,4-二噁烷(4.0 mL)之混合物之小瓶中添加PdCl₂(dppf)×DCM (33 mg, 0.040 mmol)。密封小瓶且在105°C下加熱6小時。將混合物冷卻至室溫,用EtOAc淬滅且過濾。濃縮濾液且用EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化萃取物,得到呈黃色油狀之不純的標題化合物(48 mg, 46%)。¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) δ 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 3.28 (dd, J=6.7 Hz, 17.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.26 (s, 12 H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.06-0.01 (m, 1H)。

【1455】 步驟C. 3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茛-5-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下向含有4,4,5,5-四甲基-2-(1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茛-5-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (10 mg, 0.041 mmol)、3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(15 mg, 0.027 mmol)、Pd(Ph₃)₄ (6.3 mg, 0.0054 mmol)之小瓶中相繼添加K₂CO₃ (54 μl, 0.11 mmol)及1,4-二噁烷 (0.50 ml)。密封小瓶且混合物在90°C下加熱7小時。將混合物冷卻至室溫且用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑)溶離藉由製備型C18 HPLC純化。合併所需溶離份,用NaHCO₃ (飽和)鹼化且用DCM萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮,得到呈黃色油狀之不純的標題化合物(15 mg, 85%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z

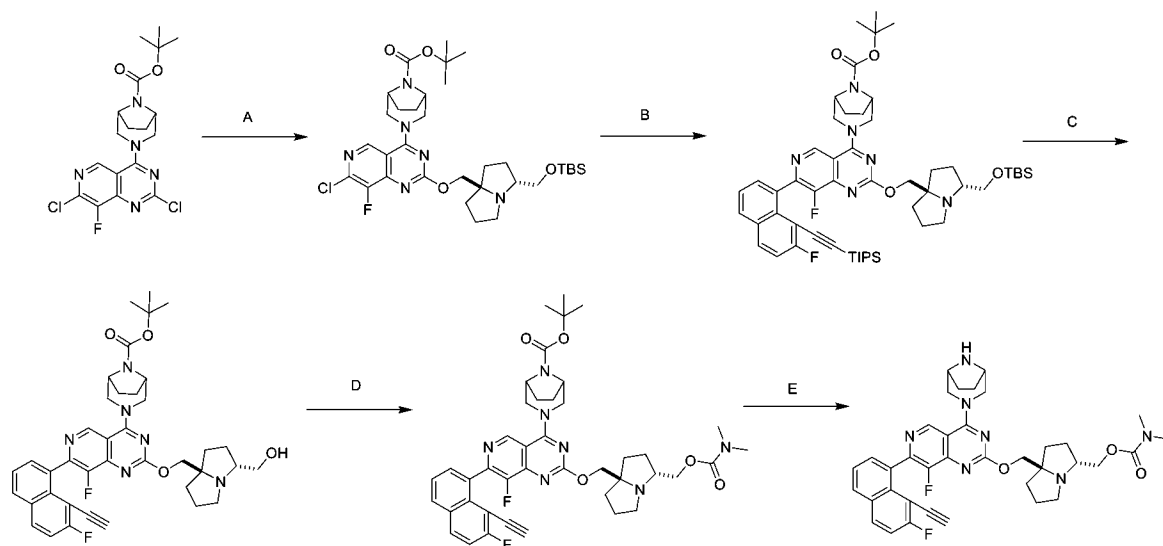
645.3 (M+H)。

【1456】 步驟D. 4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茛-5-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向3-(8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(1,1a,6,6a-四氫環丙[a]茛-5-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (15 mg, 0.023 mmol) 於DCM (1.0 mL) 中之溶液中添加TFA (0.50 ml)。在室溫下攪拌溶液30分鐘且濃縮。用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化萃取物。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM/IPA (5:1) 萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (7.0 mg, 55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 545.2 (M+H)。

實施例439



二甲基氨基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡啶-3-基)甲酯 (反式外消旋)



【1457】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下向(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.0 g, 2.4 mmol) 及((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲醇 (0.60 g, 2.1 mmol) 於THF (50 mL) 中之溶液中添加60%氫化鈉 (0.93 g, 2.3 mmol)。將混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。混合物用飽和NH₄Cl (50 mL) 淬滅且用EtOAc (3×30 mL) 萃取。合併之有機相用鹽水 (30 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。用0-20% MeOH/DCM溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.71 g, 50%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 677.3 (M+H)。

【1458】 步驟B. (1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-

7a(5H)-基)甲氧基)-7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.20 g, 0.29 mmol)、((2-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷 (0.16 g, 0.35 mmol)、甲磺酸[(二(1-金剛烷基)-正丁基膦)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II) (43 mg, 0.059 mmol) 及 1 M K₃PO₄ (0.9 ml, 0.9 mmol) 於 THF (4 mL) 中之溶液添加至加蓋小瓶中。反應物用氬氣吹掃且加熱至 60°C 隔夜。反應物用水 (35 mL) 淬滅且用 EtOAc (3×15 mL) 洗滌。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮。用 0-100% EtOAc/己烷溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到 (1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.21 g, 0.21 mmol, 74% 產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 968.5 (M+H)。

【1459】 步驟C. (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將含 (1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.21 g, 0.21 mmol) 之 THF (1 mL) 冷卻至 0°C。添加含 1 M TBAF 之 THF (0.32 ml, 0.32 mmol)。將反應物升溫至室溫且攪拌 3.5 小時。溶液用水 (40 mL) 稀釋且用 DCM (3×15 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，用 Na₂SO₄ 脫水，過濾且在真空中濃縮。用 0-75% (20% MeOH/DCM) /DCM 溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到 (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (0.15 g, 97% 產率)。LCMS (MM-

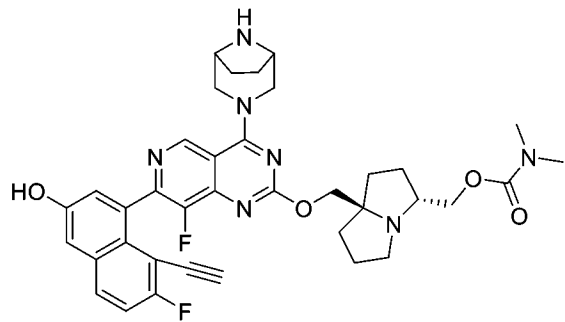
ES+APCI, Pos): m/z 697.3 (M+H)。

【1460】 步驟D. (1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 0.072 mmol) 於THF (1.5 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (30 μ l, 0.22 mmol), 接著添加氯甲酸4-硝基苯酯 (22 mg, 0.11 mmol)。在室溫下攪拌反應物75分鐘且添加含2 M二甲基胺之THF (0.22 ml, 0.43 mmol)。在室溫下攪拌反應物75分鐘。溶液用水 (35 mL) 稀釋且用EtOAc (3 $\times$ 15 mL) 洗滌。合併之有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水且在真空中濃縮。用0-50% (20% MeOH/DCM) /DCM溶離藉由急驟層析純化萃取物, 得到(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (7.1 mg, 13%產率)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 768.3 (M+H)。

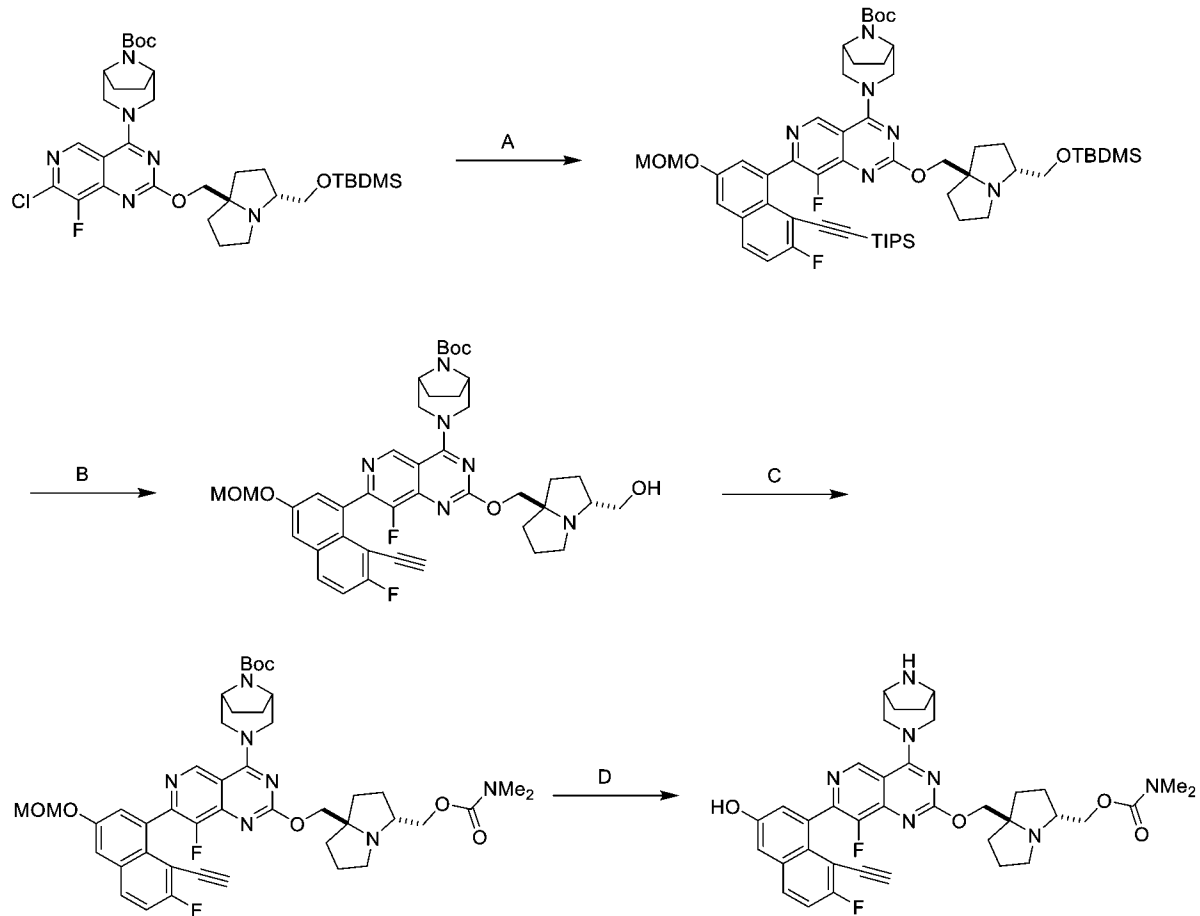
【1461】 步驟E. 二甲基胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯二鹽酸鹽。向(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (7.1 mg, 0.009 mmol) 於DCM (1 mL) 中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷 (1 mL)。在室溫下攪拌30分鐘之後, 在真空中濃縮溶液。固體用乙醚濕磨且脫水, 得到呈鹽酸鹽形式之二甲基胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-

吡啶-3-基)甲酯 (6.8 mg , 79%產率) 。 LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 668.3 (M+H) 。

實施例440



二甲基氨基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡啶-3-基)甲酯 (反式外消旋)



【1462】 步驟A. (1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)

甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(反式外消旋)。用((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三異丙基矽烷代替2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，根據實施例433步驟B合成，得到(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.18 g, 77%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 1028.6 (M+H)。

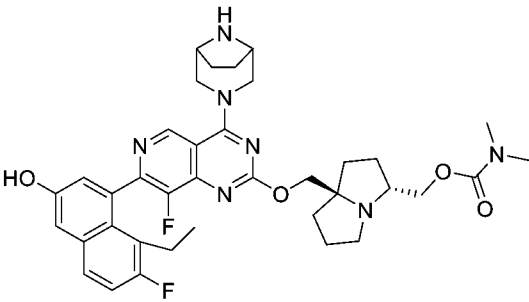
【1463】 步驟B. (1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三異丙基矽基)乙炔基)萘-1-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(0.18 g, 0.17 mmol)於THF(3.0 mL)中之溶液中添加含1 N氟化四-正丁基銨之THF(0.51 ml, 0.51 mmol)。在室溫下攪拌2小時之後，在真空中濃縮混合物且將萃取物溶解於EtOAc中。在用水洗滌之後，有機物經硫酸鈉脫水且在真空中濃縮。用0-20% MeOH/DCM溶離藉由急驟層析純化萃取物，得到(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(96 mg, 74%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 757.3 (M+H)。

【1464】 步驟C. (1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-

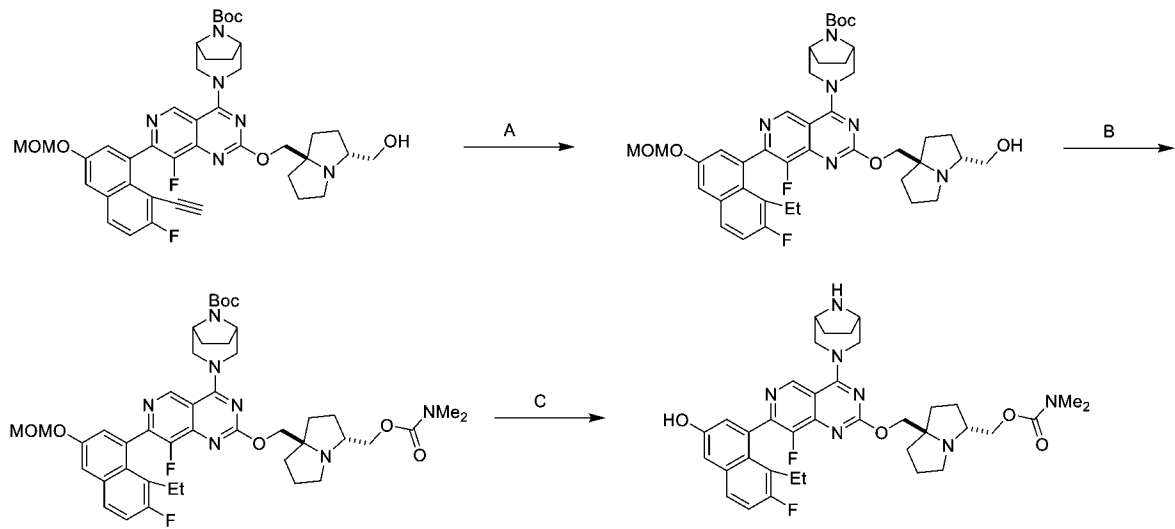
氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。用(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及二甲基胺代替(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及甲基胺，根據實施例433步驟D合成，得到(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 56%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 828.4 (M+H)。

【1465】 步驟D. 二甲基胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯。將(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (28 mg, 0.034 mmol) 溶解於DCM (1.0 mL) 中。添加HCl (1.0 ml, 4 N於二噁烷中) 且在室溫下攪拌懸浮液30分鐘。在真空中濃縮之後，用5-50% MeCN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型HPLC純化萃取物。將含有產物之溶離份凍乾，得到呈三氟乙酸鹽形式之二甲基胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯 (17 mg, 55%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 684.3 (M+H)。

實施例441



二甲基氨基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羟基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氢-1H-吡啶-3-基)甲酯（反式外消旋）

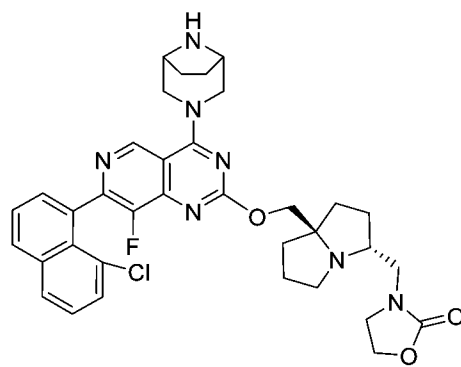


【1466】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羟基甲基)四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羟基甲基)四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（根據實施例440步驟A-B合成，67 mg，0.089 mmol）溶解於MeOH（3.0 mL）中。混合物用氫氣脫氣。添加10% Pd(OH)₂/碳。懸浮液用氫氣吹掃且攪拌混合物2小時。混合物經矽藻土過濾且在真空中濃縮，得到(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羟基甲基)四氢-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（67 mg，100%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 761.4 (M+H)。

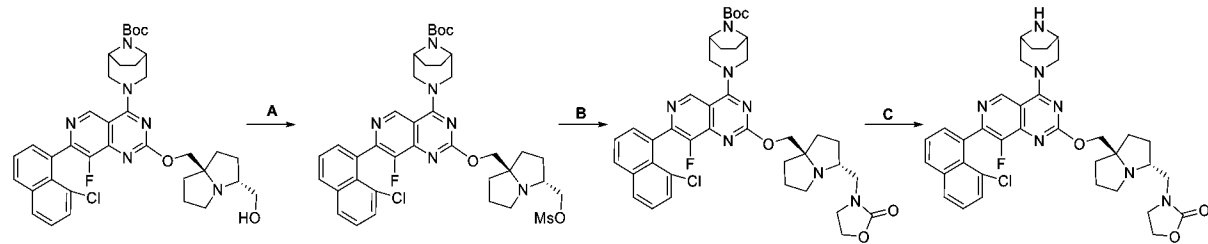
【1467】 步驟B. (1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。用(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟-2-((-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯且用二甲基胺代替甲基胺，根據實施例433步驟D合成，得到(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (34 mg, 46%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 832.4 (M+H)。

【1468】 步驟C. 二甲基胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。用(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(2-(((3R,7aR)-3-(((二甲基胺甲醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)-7-(8-乙炔基-7-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯，根據實施例440步驟D合成，得到呈三氟乙酸鹽形式之二甲基胺基甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基-7-氟-3-羥基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯 (18 mg, 48%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 688.3 (M+H)。

實施例442



3-(((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡吡-3-基)甲基)噁唑啉-2-酮（反式外消旋）



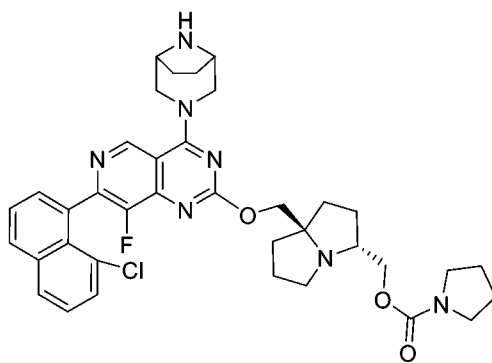
【1469】 步驟A. 3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在0℃下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡吡-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（0.11 g，0.16 mmol，根據實施例405步驟A-B合成）於DCM（1.6 mL）中之溶液中相繼添加Et3N（33 μl，0.24 mmol）及甲磺醯氯（19 μl, 0.24 mmol）。將溶液升溫至室溫且在室溫下攪拌15分鐘。混合物用DCM稀釋且用NaHCO₃（飽和）洗滌。溶液經Na₂SO₄脫水且濃縮，得到呈白色固體狀之粗標題化合物（116 mg，95%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 767.3 (M+H)。

【1470】 步驟B. 3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-((2-側氧基噁唑啉-

3-基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(30 mg, 0.039 mmol)及噁唑啶-2-酮(17 mg, 0.20 mmol)於DMA(0.40 mL)中之溶液中添加NaH(7.8 mg, 0.20 mmol)。在80°C下攪拌混合物1.5小時,冷卻至室溫且用0-95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA作為調節劑)溶離藉由製備型C18 HPLC純化。合併所需溶離份,用NaHCO₃(飽和)中和且用DCM萃取。萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮,得到呈灰白色固體狀之標題化合物(6.0 mg, 20%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 758.3 (M+H)。

【1471】 步驟C. 3-(((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲基)噁唑啶-2-酮雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。向3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-((2-側氧基噁唑啶-3-基)甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(6 mg, 0.0079 mmol)於DCM(1.0 mL)中之溶液中添加TFA(0.50 ml)。在室溫下攪拌溶液35分鐘,濃縮且用0-95% CH₃CN/H₂O(具有0.1% TFA作為調節劑)溶離藉由製備型C18 HPLC純化萃取物。合併所需溶離份且凍乾,得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(2.0 mg, 29%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 658.3 (M+H)。

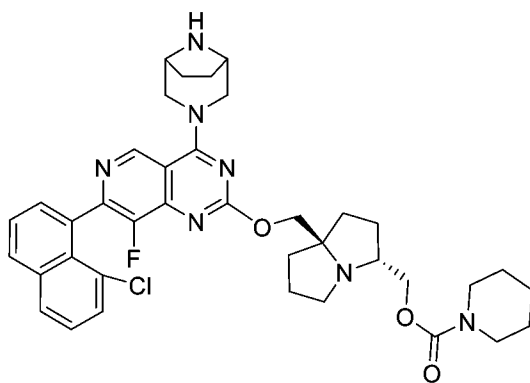
實施例443



吡咯啉-1-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯（反式外消旋）

【1472】 在步驟A中用吡咯啉代替咪啉，根據實施例445合成，得到呈白色固體狀之標題化合物（6.0 mg，53%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 686.3 (M+H)。

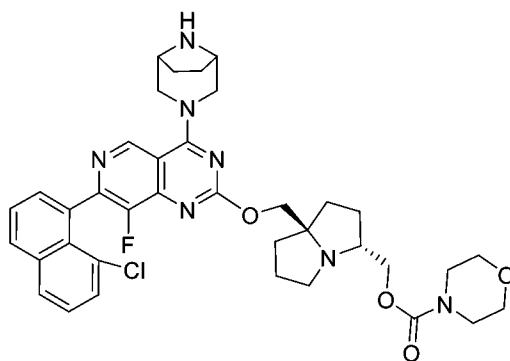
實施例444



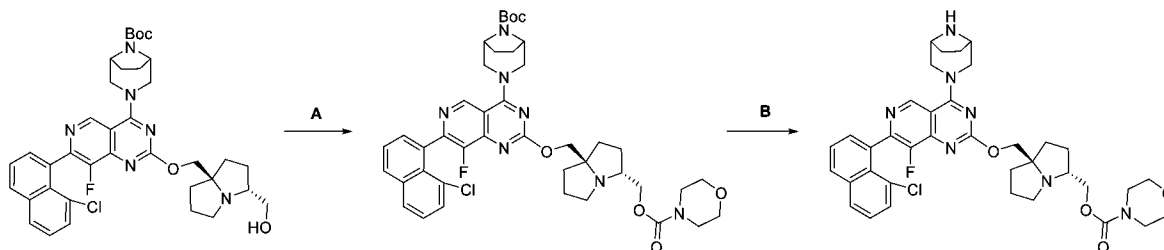
哌啶-1-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯（反式外消旋）

【1473】 在步驟A中用哌啶代替咪啉，根據實施例445合成，得到呈白色固體狀之標題化合物（8.0 mg，44%）。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 700.3 (M+H)。

實施例445



味啉-4-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯

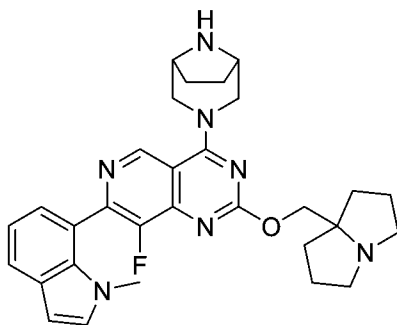


【1474】 步驟A. 味啉-4-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-基)甲酯。在室溫下向(1R,5S)-3-(7-(8-氯萘-1-基)-8-氟-2-(((3R,7aR)-3-(羥基甲基)四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (69 mg, 0.10 mmol, 根據實施例 405 步驟A-B 合成) 及 Et₃N (56 μ l, 0.40 mmol) 於 THF (2.0 mL) 中之溶液中添加 氯甲酸4-硝基苯酯 (40 mg, 0.20 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。將混合物分成三等份。一份在室溫下用味啉 (0.026 ml, 0.030 mmol) 處理1小時。用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化混合物。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用EtOAc萃取。合併之萃取物用水、鹽水洗滌, 經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (10 mg, 42%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 802.3 (M+H)。

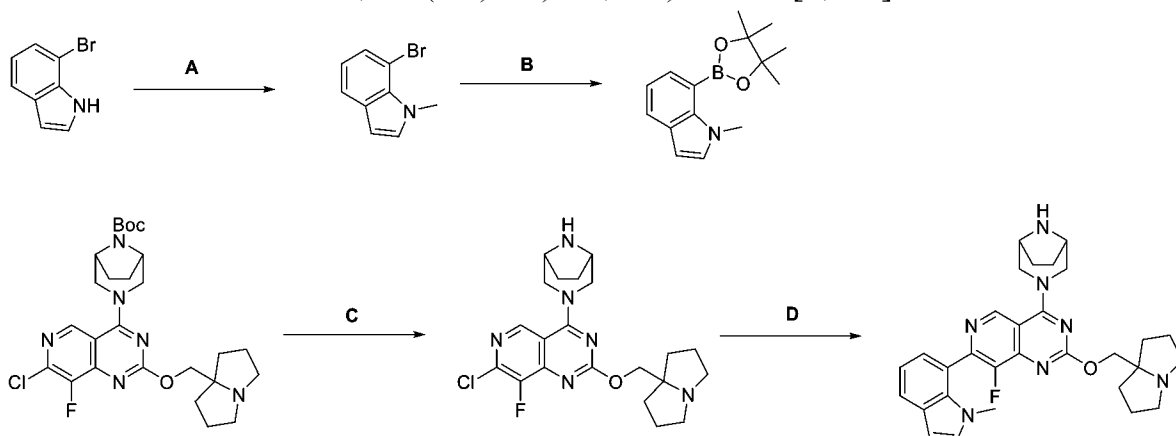
【1475】 步驟B. 味啉-4-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡喃-3-

基)甲酯。向咪啉-4-甲酸((3R,7aR)-7a-(((4-(8-(第三丁氧基羰基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-氯萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氧基)甲基)六氫-1H-吡啶-3-基)甲酯 (10 mg, 0.012 mmol) 於DCM (1.0 mL) 中之溶液中添加TFA (0.50 ml)。在室溫下攪拌溶液30分鐘且濃縮。用0-95% CH₃CN/H₂O (具有0.1% TFA作為調節劑) 溶離藉由製備型C18 HPLC純化萃取物。合併所需溶離份, 用NaHCO₃ (飽和) 鹼化且用DCM萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄脫水且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (8.0 mg, 91%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 702.3 (M+H)。

實施例446



4-(((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(1-甲基-1H-吡啶-7-基)-2-((四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



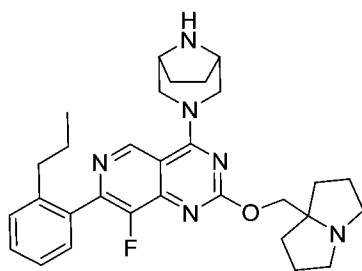
【1476】 步驟A. 7-溴-1-甲基-1H-吡啶。將7-溴-1H-吡啶 (0.50 g, 2.6 mmol) 添加至具有攪拌棒及隔片之圓底燒瓶中。將圓底燒瓶脫氣且用N₂吹掃3次, 接著

添加無水THF (9 mL)。將圓底燒瓶冷卻至0°C且逐份添加60% NaH (0.15 g, 3.8 mmol)。將反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將圓底燒瓶冷卻至0°C且逐滴添加碘甲烷 (0.21 ml, 3.3 mmol)。將反應物升溫至室溫。在0°C下添加水且反應混合物用DCM萃取。DCM層用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮。經由急驟層析(二氧化矽，含0-10% EtOAc之己烷)純化萃取物，得到呈白色固體狀之7-溴-1-甲基-1H-吡啶 (0.41 g, 72%)。1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.54 (dd, J=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H)。

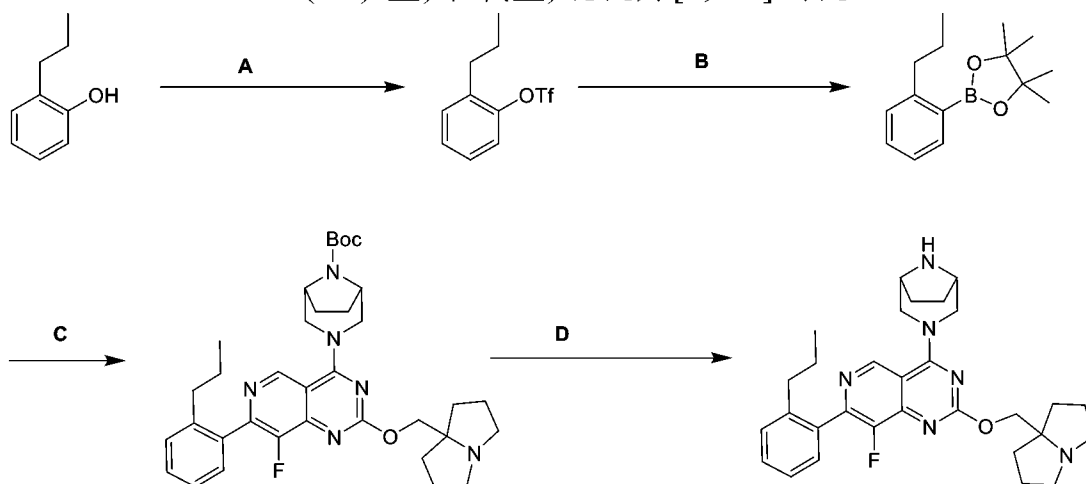
【1477】 步驟B. 1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶。將7-溴-1-甲基-1H-吡啶 (0.11 g, 0.50 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-(1,3,2-二氧雜硼烷) (0.38 g, 1.5 mmol)、PdCl₂(dppf) (37 mg, 0.05 mmol)及KOAc (0.15 g, 1.5 mmol)添加至具有攪拌棒及密封蓋之小瓶中。將小瓶脫氣且用N₂吹掃3次，接著添加二噁烷 (3 mL)。小瓶用N₂充氣15分鐘且將反應物加熱至95°C保持2小時。反應物用DCM稀釋，經矽藻土塞過濾且濃縮濾液。用0-100% MeCN/水(具有0.1% TFA作為調節劑)溶離經由逆相層析純化萃取物。合併含有產物之溶離份，用Et₂O稀釋且相繼用飽和NaHCO₃及水洗滌。Et₂O層用Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到呈淺棕色固體狀之1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶 (75 mg, 59%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 258.3 (M+H)。

【1478】 步驟C及D. 用1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶代替1-乙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡啶，根據實施例427步驟C-D合成 (9.5 mg, 32%)。LCMS (MM-ES+APCI, Pos): m/z 528.3 (M+H)。

實施例447



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



【1479】 步驟A. 三氟甲烷磺酸2-丙基苯酯。向2-丙基酚（2 g，14.7 mmol，1.0當量）於DCM（40 mL）中之溶液中添加DIEA（5.69 g，44.1 mmol，7.67 ml，3.0當量）及Tf₂O（6.21 g，22.0 mmol，3.63 ml，1.5當量）。在-40℃下攪拌混合物2小時。在完成之後，混合物用H₂O（50 mL）淬滅且用二氯甲烷（3×30 mL）萃取。合併之有機層用鹽水洗滌（2×20 mL），經無水Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=1至40/1）純化殘餘物，得到標題化合物（2.8 g，71%產率）。無色油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.53 - 7.26 (m, 4H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

【1480】 步驟B. 4,4,5,5-四甲基-2-(2-丙基苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷。將三氟甲烷磺酸2-丙基苯酯（300 mg，1.12 mmol，1.0當量）、Pin₂B₂（567 mg，2.24 mmol，2.0當量）、KOAc（329 mg，3.36 mmol，3.0當量）、Pd(dppf)Cl₂（81.8 mg，111

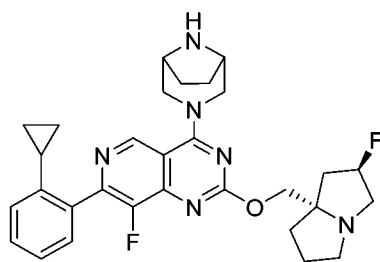
μmol ，0.1當量)於二噁烷(5 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次且接著在 N_2 氛圍下，在 110°C 下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應物用 H_2O (20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(水(0.1%甲酸)/乙腈)純化殘餘物，得到標題化合物(198 mg, 72%產率)。棕色油。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =7.77 (dd, J =1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.35 (s, 12H), 0.95 (t, J =7.2 Hz, 3H)。

【1481】 步驟C. 3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-丙基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(60 mg, 113 μmol , 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-丙基苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷(55.4 mg, 225 μmol , 2.0當量)、 K_3PO_4 (1.5 M於 H_2O 中, 225 μL , 3.0當量)、APhos Pd G3(7.15 mg, 11.3 μmol , 0.1當量)於甲苯(1 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次且接著在 N_2 氛圍下，在 90°C 下攪拌混合物1小時。在完成之後，向混合物中添加 H_2O (5 mL)，接著用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(水(0.1%甲酸)/乙腈)純化殘餘物，得到標題化合物(54 mg, 67%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, $M+1$]: 617.4。

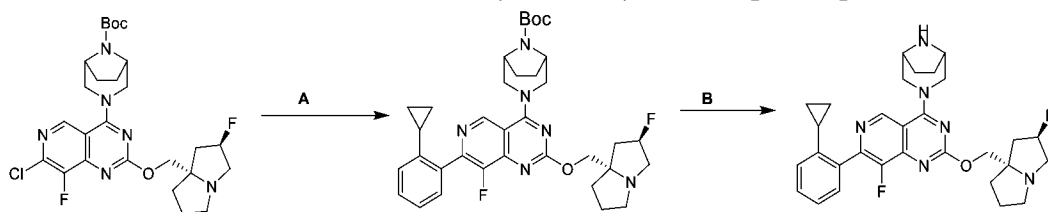
【1482】 步驟D. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(2-丙基苯基)-2-((四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向3-(8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)-7-(2-丙基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(54 mg, 87.5 μmol , 1.0當量)於 CH_3CN (1 mL)中之溶

液中添加HCl·二噁烷（4 M，1 ml，45.7當量）。在20℃下攪拌混合物0.5小時。在完成之後，直接在減壓下濃縮混合物。接著，殘餘物用MeOH（1 mL）稀釋且用飽和Na₂CO₃溶液將pH值調節至約8。藉由製備型HPLC（管柱：Shim-pack C18 150×25×10 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：12%-32%，10 min）純化混合物。收集所需溶離份且凍乾，得到標題化合物（23.4 mg，44%產率，1.8FA）。黃色固體；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.14 (s, 1H), 7.53 - 7.25 (m, 4H), 4.78 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.03 (br s, 2H), 3.88 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.57 (br t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.41 -1.89 (m, 12H), 1.56 -1.40 (m, 2H), 0.77 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)；LCMS [ESI, M+1]: 517.3。

實施例448



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶



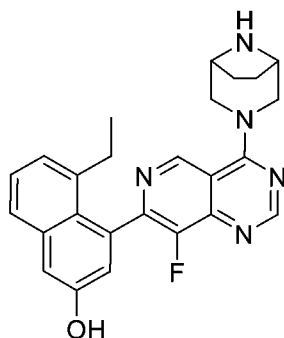
【1483】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（170 mg，309 μmol，1.0當量）、K₃PO₄（1.5 M，617 μL，3.0當量）及(2-環丙基苯基)

酞酸 (90.0 mg, 556 μmol , 1.80當量) 於THF (2 mL) 中之溶液中添加Ad2nBuP Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (22.5 mg, 30.9 μmol , 0.10當量)。在60°C下攪拌混合物2小時。在完成之後, 向反應混合物中添加水 (5 mL) 且用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。有機層經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。藉由逆相急驟層析 (C18, 0.1% 甲酸條件) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (150 mg, 76%產率)。黃色固體; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =9.04 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.40-5.18 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.47-4.32 (m, 2H), 4.27 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.16 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.80-3.53 (m, 2H), 3.32-3.11 (m, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.37-2.15 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 6H), 1.53 (s, 9H), 0.82-0.75 (m, 2H), 0.67-0.59 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1, M+23]: 633.2, 655.2。

【1484】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。向 (1R,5S)-3-(7-(2-環丙基苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (130 mg, 205 μmol , 1.0當量) 於MeCN (1 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 3.0 ml, 58.4當量)。在15°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 向混合物中添加水 (5 mL) 且用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。有機層經Na₂SO₄脫水, 過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge 150×25 mm×5 μm ; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 28%-58%, 8min) 純化, 得到標題化合物 (48.9 mg, 45%產率)。白色固體; SFC分析: 管柱: Chiralcel OD-3 50×4.6 mm I.D., 3 μm ; 移動相: 用於CO₂之相A, 及用於MeOH+CAN (0.05% DEA)之相B; 梯度溶離: 含60% MeOH+ACN (0.05% DEA)之CO₂; 流動速率: 3 mL/min; 偵測器: PDA; 管柱溫度: 35°C; 背壓: 100巴; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =9.04 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.44-5.16 (m, 1H), 4.56 (br t,

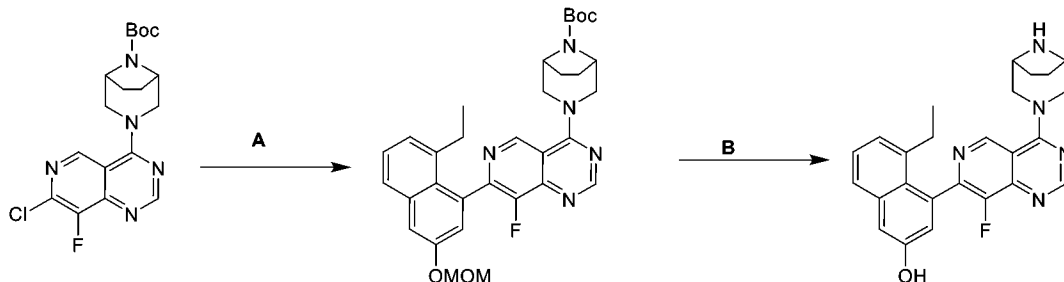
$J=10.4$ Hz, 2H), 4.27 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.73-3.58 (m, 4H), 3.35-3.23 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 3H), 2.03-1.81 (m, 8H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.68-0.60 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]: 533.2。

實施例449



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-乙基

萘-2-醇



【1485】 步驟A. (1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 254 μ mol, 1當量)、2-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (113 mg, 330 μ mol, 1.3當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈾(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (18.5 mg, 25.4 μ mol, 0.1當量) 及 K_3PO_4 (1.5 M, 508 μ L, 3當量) 於二噁烷 (3.00 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次且接著在 N_2 氛圍下, 在100°C下攪拌混合物1.5小時。混合物用水 (20.0 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 5.00 mL) 萃取。有機層經 Na_2SO_4 脫水, 在真空中濃縮, 藉由製備型TLC

(乙酸乙酯/石油醚=2:1) 純化，得到標題化合物 (110 mg, 60%產率)。黃色固體。LCMS [ESI, M+1]: 574.3。

【1486】 步驟B. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-7-(8-乙基萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶。在20°C下攪拌(1R,5S)-3-(7-(8-乙基-3-(甲氧基甲氧基)萘-1-基)-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (100 mg, 174 μ mol, 1當量) 於HCl/EtOAc (4 M, 1.00 mL) 中之溶液1小時。在完成之後，用飽和NaHCO₃ (20.0 mL) 將反應混合物調節至約pH 8且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10.0 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。在真空中濃縮混合物且藉由製備型HPLC (管柱: Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 移動相: [水 (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 min) 純化，得到標題化合物 (20.7 mg, 27%產率); 白色固體; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ =9.90 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.53 (d, *J*=10.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 0.79 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 9.16 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=801 Hz, 1H), 7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H), 0.76 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。LCMS [ESI, M+1]: 430.3。

實施例450

咯啉-1-甲酸第三丁酯。在-40°C下在N₂氛圍下，經30分鐘時段向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)吡咯啉-1,2-二甲酸第三丁酯2-甲酯 (5.0 g, 9.51 mmol, 1.0當量) 於THF (100 mL) 中之溶液中逐份添加LiAlH₄ (1.08 g, 28.5 mmol, 3.0當量) 且在-40°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物在0°C下用飽和Na₂SO₄水溶液 (10 mL) 淬滅。混合物經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到標題化合物 (4.2 g, 88%產率)。白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.38 (m, 6H), 4.78-4.63 (m, 1H), 3.71-3.47 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.42 (m, 7H), 1.34 (d, *J*=7.6 Hz, 9H), 0.98 (d, *J*=3.2 Hz, 9H)。LCMS [ESI, M-99, M+1]: 398.4, 498.3。

【1489】 步驟C. 2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。在0°C下，向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (1.0 g, 2.01 mmol, 1.0當量) 於DCM (20 mL) 中之溶液中添加(1,1-二乙醯氧基-3-側氧基-1,2-苯并碘氧雜環戊-1-基)乙酸酯 (1.28 g, 3.01 mmol, 1.5當量)。在0°C下攪拌混合物1小時。在完成之後，在減壓下濃縮反應混合物且藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=20/1至8/1) 純化，得到標題化合物 (0.85 g, 85%產率)。無色油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=9.34 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J*=7.2 Hz, 4H), 7.48-7.39 (m, 6H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.86-1.41 (m, 7H), 1.39-1.27 (m, 9H), 0.99 (d, *J*=4.8 Hz, 9H)。LCMS [ESI, M-99]: 396.1。

【1490】 步驟D. 2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-(1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。在-60°C下向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-甲醯基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (0.8 g, 1.61 mmol, 1.0當量) 於THF (10 mL) 中之混合物中添加溴(甲基)鎂 (3 M, 5.38 ml, 10當量) 且攪拌混合物1小時。在完成之後，反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。合併

之有機層用鹽水（30 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，且藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚:乙酸乙酯=50/1至3/1）純化，得到標題化合物（0.8 g，97%產率）。無色油。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7.63-7.57 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 6H), 4.71-4.59 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.96-1.39 (m, 7H), 1.36-1.30 (m, 9H), 0.99 (d, J =4.4 Hz, 9H), 0.94-0.86 (m, 3H)。

【1491】 步驟E. 2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-(1-(特戊醯氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。在 0°C 下在 N_2 氛圍下，向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-(1-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯（0.7 g，1.37 mmol，1.0當量）、TEA（277 mg，2.74 mmol，380 μL ，2.0當量）於DCM（7 mL）中之混合物中添加DMAP（334 mg，2.74 mmol，2.0當量）及2,2-二甲基丙醯氯（247 mg，2.05 mmol，1.5當量）。接著，將混合物升溫至 15°C 且攪拌12小時。在完成之後，反應混合物用水（10 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3 $\times$ 30 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮且藉由逆相急驟層析[水（0.1%甲酸）/乙腈]純化，得到標題化合物（530 mg，65%產率）。黃色油；LCMS [ESI, M-99]: 496.5。

【1492】 步驟F. 2-(3-羥基丙基)-2-(1-(特戊醯氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。向2-(3-((第三丁基二苯基矽基)氧基)丙基)-2-(1-(特戊醯氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯（1.9 g，3.19 mmol，1.0當量）於THF（20 mL）中之溶液中添加TBAF（1 M於THF中，9.57 ml，3.0當量）。在 20°C 下攪拌混合物1小時。反應混合物用水（20 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3 $\times$ 20 mL）萃取。合併之有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析（ SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1）純化殘餘物及藉由逆相急驟層析[水（0.1%甲酸）/乙腈]進一步純化，得到標題化合物（800 mg，70%產率）。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =5.62-5.45 (m, 1H), 3.72-3.32 (m, 4H), 2.41-

2.13 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 3H), 1.61-1.41 (m, 12H), 1.22-1.15 (m, 9H), 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

【1493】 步驟G. 2-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)-2-(1-(特戊醯氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯。向2-(3-羥基丙基)-2-(1-(特戊醯氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (800 mg, 2.24 mmol, 1.0當量) 於DCM (10 mL) 中之溶液中添加TEA (452 mg, 4.48 mmol, 622 μ L, 2.0當量) 及MsCl (307 mg, 2.69 mmol, 207 μ L, 1.2當量)。在0°C下攪拌混合物1小時。反應混合物用水 (20 mL) 稀釋且用DCM (3 $\times$ 30 mL) 萃取。合併之有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在減壓下濃縮，得到殘餘物。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至3/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (900 mg, 92%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ =5.64-5.47 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.62-3.34 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.41-2.06 (m, 2H), 1.90-1.64 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 9H), 1.22-1.16 (m, 9H), 1.11 (dd, $J=2.0, 6.4$ Hz, 3H)。

【1494】 步驟H. 特戊酸1-(2-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)吡咯啉-2-基)乙酯。向2-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)-2-(1-(特戊醯氧基)乙基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (900 mg, 2.07 mmol, 1.0當量) 於MeCN (5 mL) 中之溶液中添加HCl•二噁烷 (4 M, 5.17 ml, 10當量)。在10°C下攪拌混合物0.5小時。在真空中濃縮混合物，得到標題化合物 (760 mg, HCl)，其未經純化即用於下一步驟中。白色固體。

【1495】 步驟I. 特戊酸1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙酯。向特戊酸1-(2-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)吡咯啉-2-基)乙酯 (760 mg, 2.27 mmol, 1.0當量) 於MeCN (10 mL) 中之溶液中添加K₂CO₃ (1.57 g, 11.3 mmol, 5.0當量)。在20°C下攪拌混合物0.5小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到標題化合物 (400 mg, 74%產率)，其未經純化即用於下一步驟中。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿

-d) δ =4.73 (q, J =6.4 Hz, 1H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.72-2.52 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.86-1.64 (m, 5H), 1.57-1.43 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 12H)。

【1496】 步驟J. 1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙醇。向特戊酸1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙酯 (350 mg, 1.46 mmol, 1.0當量) 於MeOH (4.2 mL) 及H₂O (1.4 mL) 中之溶液中添加NaOH (58.5 mg, 1.46 mmol, 1.0當量)。在60°C下攪拌混合物12小時。在完成之後，在真空中濃縮反應混合物且殘餘物用DCM (1 mL) 稀釋。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到標題化合物 (163 mg, 72%產率)。淺黃色油。

【1497】 步驟K. (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在20°C下，向(1R,5S)-3-(2,7-二氯-8-氟吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (844 mg, 1.97 mmol, 2.0當量) 及1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙醇 (153 mg, 985 μ mol, 1.0當量) 於二噁烷 (15 mL) 中之溶液中添加4 Å分子篩 (844 mg) 及DIPEA (637 mg, 4.93 mmol, 858 μ L, 5.0當量) 且在95°C下攪拌懸浮液16小時。在完成之後，過濾懸浮液。濾液藉由逆相急驟層析 (0.1% FA條件) 純化，得到標題化合物 (285 mg, 52%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ =8.84 (s, 1H), 5.17 (q, J =6.4 Hz, 1H), 4.66-4.48 (m, 2H), 4.37 (br d, J =1.6 Hz, 2H), 3.70 (br t, J =11.6 Hz, 2H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 5H), 1.81-1.59 (m, 5H), 1.58-1.43 (m, 9H), 1.39 (d, J =6.4 Hz, 3H)。LCMS [ESI, M+1]: 547.2。

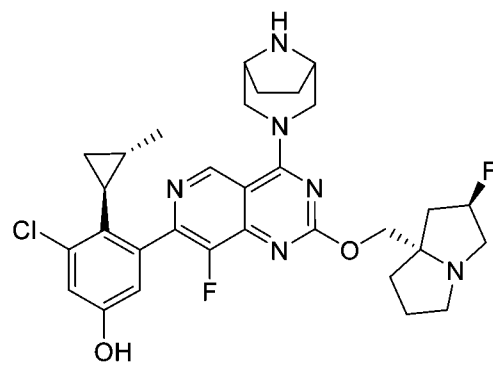
【1498】 步驟L. (1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將 (1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (80 mg, 146 μ mol, 1.0當量)、2-(8-氟-1-萘基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼𪗇 (59.7 mg, 219 μ mol, 1.5當量)、

K_3PO_4 (1.5 M, 292 μL , 3.0當量)、[2-(2-胺基苯基)苯基]鈣(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (10.6 mg, 14.6 μmol , 0.1當量) 於THF (1 mL) 中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次且接著在 N_2 氛圍下, 在60°C下攪拌混合物3小時。在完成之後, 反應混合物在20°C下用水 (2 mL) 淬滅且接著用乙酸乙酯 (3×2 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且在減壓下濃縮, 得到殘餘物。粗產物藉由逆相急驟層析 (0.1% FA條件) 純化, 得到標題化合物 (63 mg, 63%產率)。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ =9.01 (s, 1H), 7.99 (br d, J =7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.44 (dt, J =4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 5.26 (q, J =6.0 Hz, 1H), 4.69-4.27 (m, 4H), 3.81-3.49 (m, 2H), 3.16-2.96 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.44-1.36 (m, 3H)。

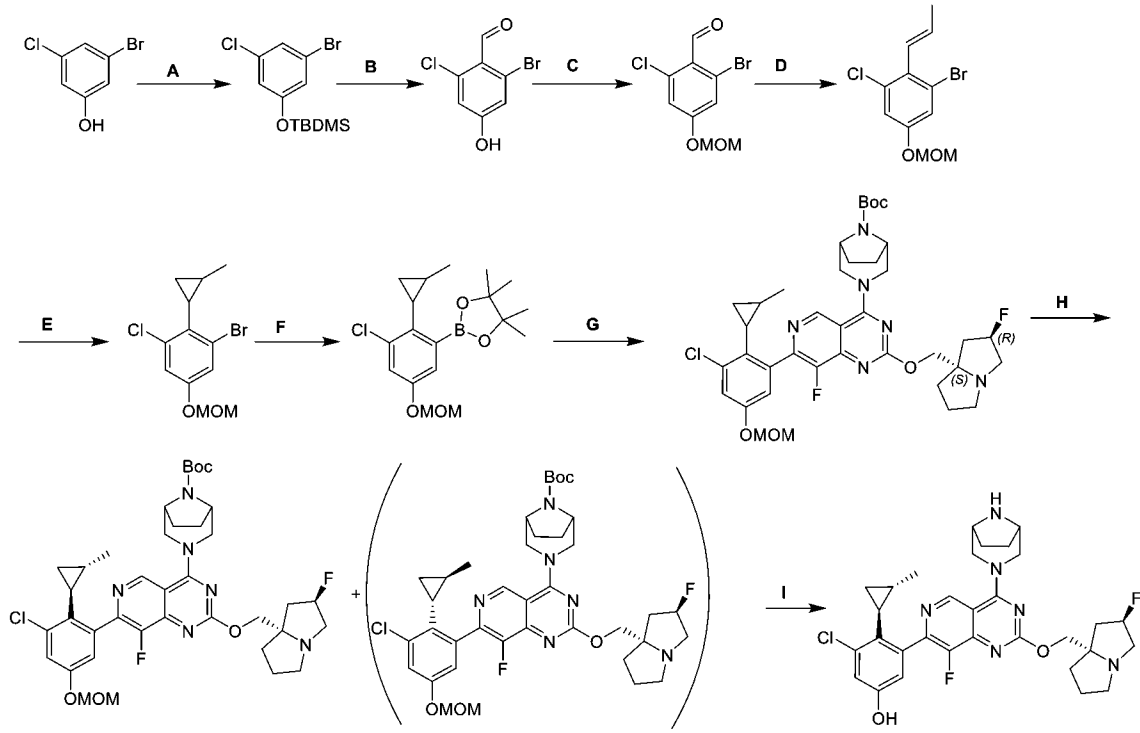
【1499】 步驟M. 4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶。在0°C下, 向(1R,5S)-3-(8-氟-7-(8-氟萘-1-基)-2-(1-(六氫-1H-吡喃-7a-基)乙氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (63 mg, 95.9 μmol , 1.0當量) 於 CH_3CN (2 mL) 中之溶液中添加 HCl ·二噁烷 (4 M, 1 mL, 41.70當量) 且在 N_2 下, 在0°C下攪拌混合物30分鐘。在完成之後, 在低於30°C下, 在減壓下濃縮反應混合物且接著用飽和 NaHCO_3 溶液鹼化至約pH 8。混合物用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取且合併之有機相經 Na_2SO_4 脫水, 過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 mm×3 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 15%-25%, 9 min) 純化。收集溶離份, 用飽和 NaHCO_3 溶液鹼化至約pH 8且接著用DCM (3×5 mL) 萃取。有機相經 Na_2SO_4 脫水, 過濾, 濃縮且凍乾, 得到標題化合物 (12.0 mg, 22%產率)。白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.05 (s, 1H), 8.12 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J =7.2,

8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.20 (dd, *J*=7.2, 13.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J*=4.8, 6.0 Hz, 1H), 4.70-4.53 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 4H), 3.19-2.98 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.97-1.62 (m, 10H), 1.43 (d, *J*=6.4 Hz, 3H) 。 ¹⁹F NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -115.18, -141.14. LCMS [ESI, *M*+1]: 557.2 。

實施例451



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7a*S*)-2-氟四氫-1*H*-吡喃-7a(5*H*)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5-氯-4-((1*S*,2*S*)-2-甲基環丙基)酚



【1500】 步驟A. (3-溴-5-氯-苯氧基)-第三丁基-二甲基-矽烷。在0℃下，向

3-溴-5-氯苯酚 (10.0 g, 48.2 mmol, 1.0當量) 及咪唑 (7.22 g, 106 mmol, 2.2當量) 於DMF (100 mL) 中之混合物中添加TBDMSCl (7.99 g, 53.0 mmol, 6.50 ml, 1.1當量)。在25°C下攪拌混合物15小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (110 mL) 稀釋且用水 (110 mL) 洗滌, 接著分離, 用乙酸乙酯 (80 mL) 萃取水相且有機層用飽和鹽水 (3×50 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 乙酸乙酯/石油醚=0/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (14.24 g, 92%產率)。無色油。R_f=0.9 (5:1, 石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.13 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.78 (t, *J*=2.0 Hz, 1H), 0.98 (s, 8H), 0.23-0.21 (m, 6H)。

【1501】 步驟B. 2-溴-6-氯-4-羥基-苯甲醛。將含LDA (2 M於己烷中, 8.57 ml, 1.3當量) 之THF (15 mL) 冷卻至-65°C。接著, 向上述混合物中添加含(3-溴-5-氯-苯氧基)-第三丁基-二甲基-矽烷 (4.24 g, 13.2 mmol, 1.0當量) 之THF (43 mL) 且在-65°C下攪拌混合物1小時。在-65°C下向上述混合物中添加含DMF (1.93 g, 26.4 mmol, 2.03 ml, 2.0當量) 之THF (8 mL) 且在-65°C下攪拌混合物1小時。在完成之後, 用1 M HCl將pH值調節至2。接著, 混合物用乙酸乙酯 (40 mL) 稀釋且分離。用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (50 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=3/1-1/1) 純化殘餘物, 得到標題化合物 (2.40 g, 74%產率)。黃色固體。R_f=0.2 (5:1, 石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=10.24 (s, 1H), 7.10 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1H)。LCMS [ESI, M+1]:237.0。

【1502】 步驟C. 2-溴-6-氯-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛。在0°C下, 向2-溴-6-氯-4-羥基-苯甲醛 (2.40 g, 10.2 mmol, 1.0當量) 於二氯甲烷 (30 mL) 中之混合物中添加DIEA (3.95 g, 30.6 mmol, 5.33 ml, 3.0當量) 及MOMCl (1.23 g, 15.3 mmol, 1.16 ml, 1.5當量)。在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後, 混合物用

水 (5 mL) 淬滅且用水 (10 mL) 稀釋，接著分離。水相用二氯甲烷 (10 mL) 萃取。有機層用飽和鹽水 (15 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=10/1-5/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (2.09 g, 72%產率)。白色固體。Rf=0.5 (5:1, 石油醚/乙酸乙酯)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ =10.33 (s, 1H), 7.29 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J =2.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。LCMS [ESI, M+1]:280.9。

【1503】 步驟D. 1-溴-3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-[(*E*)-丙-1-烯基]苯。在0°C下，向乙基(三苯基)鏷;溴化物 (35.9 g, 96.6 mmol, 1.5當量) 於THF (180 mL) 中之混合物中逐滴添加*t*-BuOK (1 M於THF中, 83.72 ml, 1.3當量)。在10°C下攪拌混合物1小時。將溶解於THF (90 mL) 中之2-溴-6-氯-4-羥基-苯甲醛 (18 g, 64.4 mmol, 1.0當量) 添加至上述混合物中且在10°C下攪拌混合物40分鐘。在完成之後，混合物用 H_2O (220 mL) 淬滅且在真空中濃縮。接著，混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀釋，接著分離。用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (150 mL) 洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=50/1) 純化殘餘物，得到標題化合物 (18.0 g, 95%產率)。黃色固體。Rf=0.6 (10:1, 石油醚/乙酸乙酯)。黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ =7.25-7.22 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.30-6.17 (m, 1H), 6.13-5.90 (m, 1H), 5.16-5.13 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 3H), 1.95-1.56 (m, 3H)。

【1504】 步驟E. 1-溴-3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(2-甲基環丙基)苯。在-40°C下在 N_2 下，向 ZnEt_2 (1 M, 103 ml, 6.0當量) 於二氯甲烷 (100 mL) 中之混合物中緩慢地逐滴添加含TFA (11.7 g, 103 mmol, 7.62 ml, 6.0當量) 之二氯甲烷 (10 mL)。在攪拌0.5小時之後，在-40°C下向上述混合物中添加二碘甲烷 (27.6 g, 103 mmol, 8.30 ml, 6.0當量)。在-40°C下攪拌混合物0.5小時，接著在-40°C下將含1-溴-3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-[(*E*)-丙-1-烯基]苯 (5.0 g, 17.1 mmol, 1.0當量) 之

二氯甲烷 (20 mL) 添加至上述混合物中。在20°C下攪拌混合物18小時。在完成之後，混合物用水 (150 mL) 淬滅且用二氯甲烷 (20 mL) 稀釋，且接著過濾。分離混合物且水相用二氯甲烷 (30 mL) 萃取。合併之有機層用飽和鹽水 (50 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟[水 (FA, 0.1%) / 乙腈]純化萃取物，得到標題化合物 (1.58 g, 29%產率)。黃色固體。R_f=0.55 (10:1, 石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.23-7.18 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.48-3.46 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 2H)。

【1505】 步驟F. 2-[3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(2-甲基環丙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷。在N₂下向1-溴-3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(2-甲基環丙基)苯 (1.7 g, 5.56 mmol, 1.0當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (2.83 g, 11.1 mmol, 2.0當量) 及KOAc (1.91 g, 19.5 mmol, 3.5當量) 於二噁烷 (20 mL) 中之混合物中添加Pd(dppf)Cl₂ (407 mg, 556 μmol, 0.10當量)。將混合物脫氣且接著在N₂下加熱至80°C保持5小時。在完成之後，混合物用乙酸乙酯 (20 mL) 及水 (20 mL) 稀釋，接著分離。用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取水相。合併之有機層用飽和鹽水 (20 mL) 洗滌，經Na₂SO₄脫水，過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟[水 (FA, 0.1%) / 乙腈]純化萃取物，得到標題化合物 (1.15 g, 56%產率)。黃色固體。R_f=0.5 (10:1, 石油醚/乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=7.12-7.10 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.65 (dt, J=5.2, 8.4 Hz, 1H), 1.38 (d, J=2.4 Hz, 12H), 1.27 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 1H), 0.75-0.67 (m, 2H)。

【1506】 步驟G. (1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(2-甲基環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。在N₂下，在60°C下攪拌(1R,5S)-

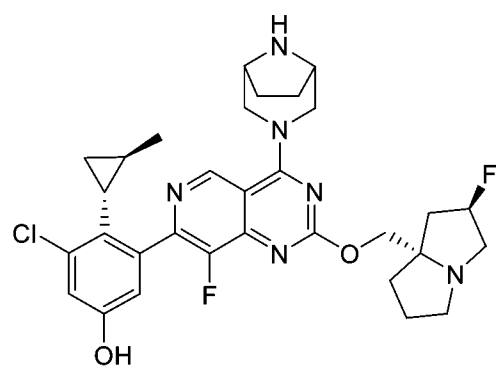
3-(7-氯-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.30 g, 2.36 mmol, 1.0當量)、2-[3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(2-甲基環丙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷 (1.08 g, 3.07 mmol, 1.3當量)、K₃PO₄ (1.5 M, 4.72 ml, 3.0當量) 及[2-(2-胺基苯基)苯基]鈹(1+);雙(1-金剛烷基)-丁基-磷烷;甲烷磺酸鹽 (172 mg, 236 μmol, 0.1當量) 於THF (15 mL) 中之混合物4.5小時。在完成之後, 混合物用乙酸乙酯 (10 mL) 及水 (15 mL) 稀釋, 接著分離。用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取水相。合併之有機層且用飽和鹽水 (15 mL) 洗滌, 經Na₂SO₄脫水, 過濾且在真空中濃縮。藉由逆相急驟[水 (FA, 0.1%)/乙腈]純化萃取物, 得到標題化合物 (1.03 g, 58%產率)。黃色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ=9.01 (s, 1H), 7.19 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 3H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.34-2.15 (m, 3H), 2.03-1.61 (m, 11H), 1.53 (s, 9H), 0.57-0.20 (m, 3H)。LCMS [ESI, M+1]:741.2。

【1507】 步驟H. (1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2S)-2-甲基環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1R,2R)-2-甲基環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。藉由SFC (管柱: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm×30mm,10 μm); 移動相: [0.1% NH₃H₂O MEOH]; B%: 50% - 50%, 9 min; 120 min) 分離(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-(2-甲基環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (1.23 g), 得到 (1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2S)-2-甲基

環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(540 mg, 44%)及(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1R,2R)-2-甲基環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(527 mg, 43%)(任意指定甲基芳基環丙基之絕對立體化學)。

【1508】 步驟I. 3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-((1S,2S)-2-甲基環丙基)酚。在0°C下向(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2S)-2-甲基環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡喃-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(200 mg, 2701 μ mol, 1.0當量)於MeCN(1.5 mL)中之混合物中添加HCl•二噁烷(4 M, 3 ml, 44當量)且在0°C下攪拌混合物0.5小時。在完成之後,在真空中濃縮混合物。接著,用飽和Na₂CO₃溶液將pH值調節至8且混合物用甲醇(2×20 mL)洗滌,過濾且在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Shim-pack C18 150×25×10 μ m; 移動相: [水(0.225% FA)-ACN]; B%: 12%-32%, 10 min)純化,得到標題化合物(100 mg, 57%產率, FA)。白色固體。¹H NMR(400 MHz, 甲醇-d₄) δ =9.13 (s, 1H), 6.97 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.58-5.42 (m, 1H), 4.79 (br dd, J=5.6, 13.2 Hz, 2H), 4.61-4.55 (m, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.92 (br dd, J=5.6, 13.2 Hz, 2H), 3.86-3.62 (m, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.67-2.33 (m, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 5H), 1.55-1.48 (m, 1H), 0.83 (br s, 3H), 0.49-0.19 (m, 3H)。LCMS [ESI, M/2+1, M+1]: 299.5, 597.2。

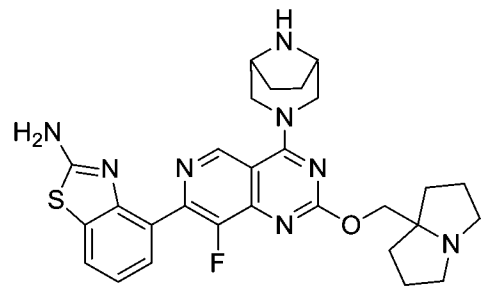
實施例452



3-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-((1R,2R)-2-甲基環丙基)酚

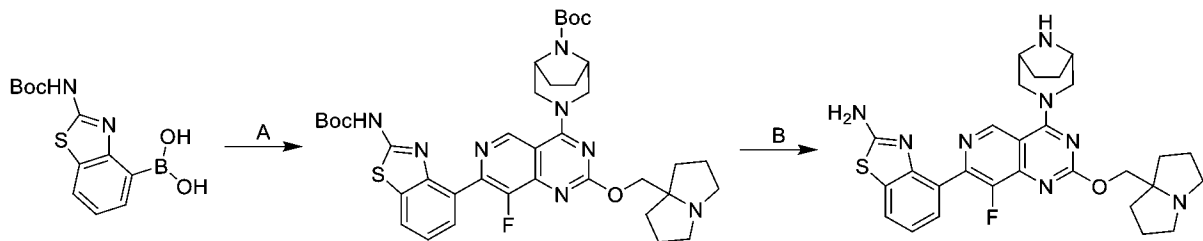
【1509】 用(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1R,2R)-2-甲基環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯代替(1R,5S)-3-(7-(3-氯-5-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,2S)-2-甲基環丙基)苯基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟四氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯，根據實施例451步驟I合成，得到標題化合物（100 mg，57%產率，FA）。白色固體。
¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ=9.13 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.59-5.43 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.92 (br dd, *J*=6.4, 13.6 Hz, 2H), 3.88-3.64 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.68-2.34 (m, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 1H), 0.83 (br s, 3H), 0.48-0.20 (m, 3H)。LCMS [ESI, *M*/*2*+1, *M*+1]: 299.4, 597.1。

實施例453



4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-氯-4-((1R,2R)-2-甲基環丙基)酚

基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺

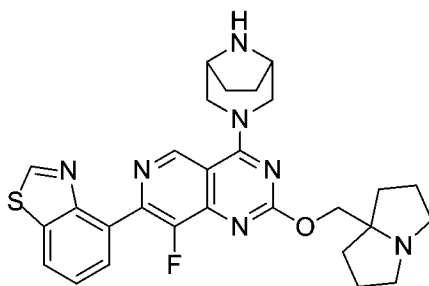


【1510】 步驟A：(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(500 mg, 938 μ mol, 1.0當量)於THF(5.0 mL)中之溶液中添加 K_3PO_4 (1.5 M, 1.88 ml, 3.0當量)及(2-((第三丁氧基羰基)胺基)苯并[d]噻唑-4-基)酮酸(386 mg, 1.31 mmol, 1.40當量)。反應物用Ar脫氣15分鐘，接著添加BrettPhos Pd G3(85.0 mg, 93.8 μ mol, 0.10當量)。在60°C下攪拌混合物12小時。添加水(10.0 mL)且反應混合物用EtOAc(2×10.0 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(C18, 0.1%甲酸條件)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之產物(440 mg, 59%產率)；LCMS [ESI, $M+1$]: 747.3。

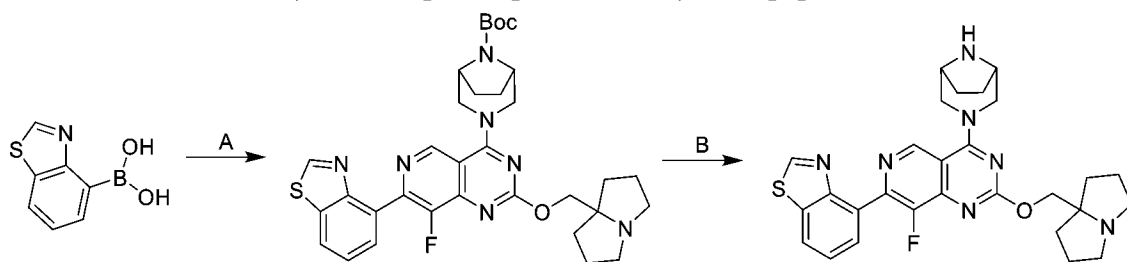
【1511】 步驟B：4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)苯并[d]噻唑-2-胺。向(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(400 mg, 536 μ mol, 1.0當量)於DCM(4.0 mL)中之溶液中添加TFA(6.16 g, 54.0 mmol, 4.0 ml, 101當量)。在20°C下攪拌反應混合物1小時。在20°C下濃縮反應混合物，得到殘餘物。用飽和 Na_2CO_3 水溶液將萃取物之pH值調節至約7且混合物用EtOAc(2×5 mL)萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物相繼藉由製備型HPLC(管柱：Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μ m；移

動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：6%-36%，10 min）及製備型HPLC（管柱：Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：6%-36%，10 min）純化，得到呈黃色固體狀之產物（107 mg，36%產率）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ=9.12 (s, 1H), 7.78 (dd, *J*=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.80 (br d, *J*=13.2 Hz, 4H), 4.07 (br s, 2H), 3.90 (br d, *J*=13.2 Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.28-2.02 (m, 8H), 2.01-1.93 (m, 2H); LCMS [ESI, M+1]:547.1。

實施例454



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)苯并[*d*]噻唑

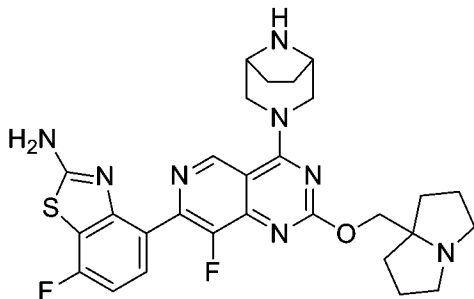


【1512】 步驟A：(1*R*,5*S*)-3-(7-(苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（107 mg，201 μmol，0.8當量）及苯并[*d*]噻唑-4-基硼酸（45 mg，251 μmol，1.0當量）於THF（4.0 mL）中之混合物中添加K₃PO₄（1.5 M，675 μL，4.0當量）。反應混合物用Ar脫氣15分鐘，接著

添加Ad₂nBuP Pd G3 (cataCXium® A Pd G3) (27.5 mg, 37.7 μmol, 0.15當量)。
將反應混合物加熱至60°C且攪拌2小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(0.1% FA條件)純化萃取物，得到呈白色固體狀之產物(80 mg, 50%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 632.1。

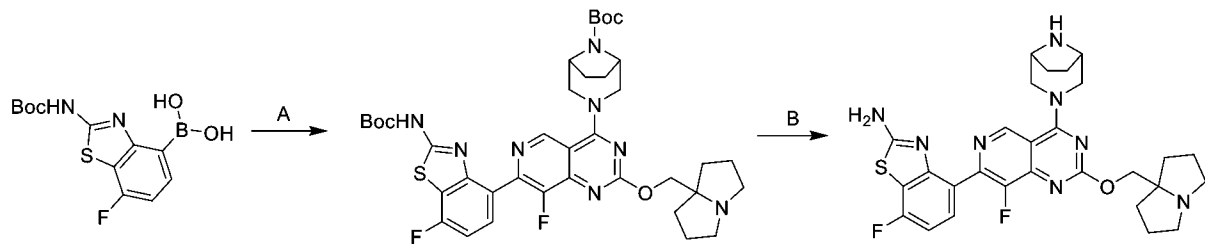
【1513】 步驟B：4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)苯并[*d*]噻唑。向(1*R*,5*S*)-3-(7-(苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(70 mg, 111 μmol, 1.0當量)於ACN(0.2 mL)中之溶液中添加HCl·二噁烷(4 M, 27.7 uL, 1.0當量)。在25°C下攪拌反應混合物30分鐘。在真空中濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱：Phenomenex Luna C18 150×25mm×10 μm；移動相：[水(0.225% FA)-ACN]；B%：1%-30%，10 min)純化，得到呈黃色固體狀之產物(4.34 mg, 7%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 9.30 (s, 1H) 9.18 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.29 (dd, *J*=1.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=1.2 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.80 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.29-2.09 (m, 6H), 2.06-1.91 (m, 4H); LCMS [ESI, M+1]: 532.3

實施例455



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧

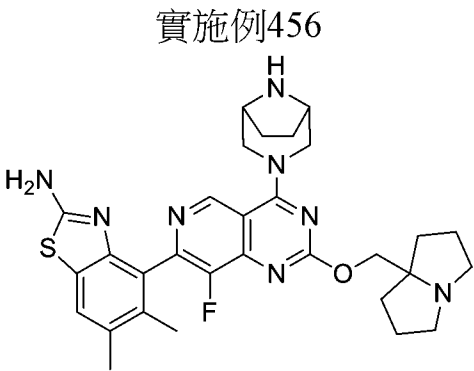
基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺



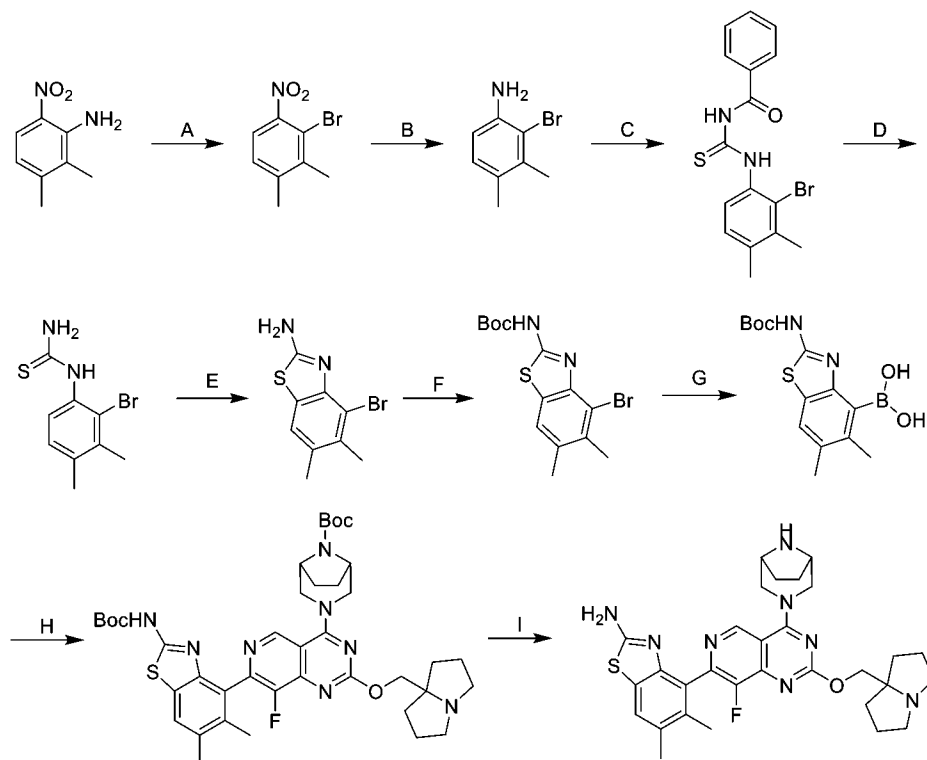
【1514】 步驟A：(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (91.1 mg, 171 μ mol, 1.0當量) 及(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)硼酸 (80 mg, 256.31 μ mol, 1.5當量) 於THF (1.0 mL) 中之混合物中添加 K_3PO_4 (1.5 M, 342 μ L, 3.0當量)。反應混合物用 N_2 脫氣15分鐘，接著添加BrettPhos Pd G3 (31.0 mg, 34.2 μ mol, 0.2當量)。將反應混合物加熱至60°C且攪拌2小時。添加水 (5.0 mL) 且反應混合物用乙酸乙酯 (5.0 mL $\times$ 5) 萃取。合併之有機相用鹽水 (5.0 mL) 洗滌且用無水 Na_2SO_4 脫水。接著，過濾混合物且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析 (0.1%FA條件) 純化萃取物，得到呈黃色固體狀之產物 (65 mg, 47%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 765.3

【1515】 步驟B：4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺。在0°C下在 N_2 下向(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-7-氟苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (50 mg, 65.4 μ mol, 1.0當量) 於DCM (0.1 mL) 中之混合物中添加TFA (1.54 g, 13.5 mmol, 1000.0 μ L, 207當量)。在25°C下攪拌反應混合物1小時。接著，添加飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) 且反應混合物用乙酸乙酯 (5.0 mL $\times$ 3) 萃取。合併之有機相用鹽水 (5.0 mL) 洗滌且用無水 Na_2SO_4 脫水。過濾

混合物且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC（管柱：Phenomenex luna C18 150×25 mm×10 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：8%-38%，10 min）純化，得到呈黃色膠狀之產物（9.59 mg，26%產率）。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.12 (s, 1H) 7.49 (dd, *J*=5.6 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 2H), 4.70-4.68 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (d, *J*=14.0 Hz, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 10H); LCMS [ESI, M+1]: 565.3



4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基苯并[*d*]噻唑-2-胺



【1516】 步驟A：2-溴-3,4-二甲基-1-硝基苯。在0℃下向2,3-二甲基-6-硝基苯胺（10 g，60.2 mmol，1.0當量）於MeCN（200 mL）中之溶液中逐滴添加硝酸第三丁酯（13.0 g，126mmol，2.1當量），在0℃下攪拌反應物1小時。接著，在0℃下添加CuBr₂（20 g，89.5 mmol，1.5當量）且在25℃下攪拌混合物15小時。反應混合物用乙酸乙酯（100 mL）稀釋且接著倒入飽和NaHCO₃水溶液（500 mL）中。反應混合物經矽藻土墊過濾。混合物用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水且過濾。濃縮混合物，得到殘餘物。藉由管柱層析（SiO₂，石油醚）及逆相急驟[水（FA，0.1%）/乙腈=1/9]純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之2-溴-3,4-二甲基-1-硝基苯（8.5 g，61%產率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ=7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

【1517】 步驟B：2-溴-3,4-二甲基苯胺。在N₂氛圍下，在80℃下攪拌2-溴-3,4-二甲基-1-硝基苯（3.0 g，13.0 mmol，1.0當量）、Fe（2.2 g，39.4 mmol，3.0當量）及NH₄Cl（4.2 g，78.5 mmol，6.0當量）於EtOH（30 mL）及H₂O（10 mL）

中之混合物3.5小時。反應混合物經矽藻土墊過濾。濾餅用EtOH (20.0 mL) 及乙酸乙酯 (90.0 mL) 洗滌。濃縮濾液，得到殘餘物。將殘餘物溶解於飽和NaHCO₃水溶液 (40.0 mL) 及乙酸乙酯 (30.0 mL) 中。混合物用乙酸乙酯 (20.0 mL×3) 萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水，過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水 (FA, 0.1%) / 乙腈=1/4]純化殘餘物，得到呈紅色油狀之2-溴-3,4-二甲基苯胺 (2.17 g, 81%產率)；LCMS [ESI, M+H]: 200.0。

【1518】 步驟C：N-((2-溴-3,4-二甲基苯基)胺甲醯基硫醯基)苯甲醯胺。在25°C下向2-溴-3,4-二甲基苯胺 (2.17 g, 10.9 mmol, 1.0當量) 於丙酮 (30.0 mL) 中之溶液中添加含苯甲醯基異硫氰酸酯 (1.9 g, 11.6 mmol, 1.05當量) 丙酮 (10 mL)。在25°C下攪拌混合物5分鐘。濃縮反應混合物，得到殘餘物。將萃取物分散於石油醚/乙酸乙酯=20/1 (40.0 mL) 中且攪拌0.5小時。過濾混合物且固體在減壓下脫水，得到呈淺黃色固體狀之N-((2-溴-3,4-二甲基苯基)胺甲醯基硫醯基)苯甲醯胺 (3.56 g, 90%產率)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ=12.45 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.19 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【1519】 步驟D：1-(2-溴-3,4-二甲基苯基)硫脲。在80°C下攪拌N-((2-溴-3,4-二甲基苯基)胺甲醯基硫醯基)苯甲醯胺 (3.3 g, 9.08 mmol, 1.0當量) 於NaOH (50 ml, 10%水溶液, 1.38當量) 中之混合物3小時。將反應混合物冷卻至10°C且過濾。濾餅用H₂O及石油醚 (10.0 mL) 洗滌且在減壓下脫水，得到呈白色固體狀之1-(2-溴-3,4-二甲基苯基)硫脲 (2.2 g, 90%產率)；LCMS [ESI, M+H+2]: 261.0。

【1520】 步驟E：4-溴-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-胺。在0°C下向1-(2-溴-3,4-二甲基苯基)硫脲 (2.2 g, 8.49 mmol, 1.0當量) 於CHCl₃ (30.0 mL) 中之溶液中逐滴添加含Br₂ (1.36 g, 8.49 mmol, 1.0當量) 之CHCl₃ (2 mL)。在70°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物。殘餘物用乙酸乙酯 (200

mL)、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(50 mL)及飽和 NaHCO_3 水溶液(50.0 mL)稀釋。混合物用乙酸乙酯(50.0 mL $\times$ 3)萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到呈白色固體狀之4-溴-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-胺(2 g, 88%產率); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =7.66 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。LCMS [ESI, $\text{M}+\text{H}+2$]: 259.0。

【1521】 步驟F:(4-溴-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯。在25°C下攪拌4-溴-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-胺(2.0 g, 7.78 mmol, 1.0當量)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.1 g, 9.62 mmol, 1.25當量)、DIPEA(3.04 g, 23.5 mmol, 3.0當量)及DMAP(96 mg, 786 μmol , 0.1當量)於THF(40.0 mL)中之混合物16小時。反應混合物用 H_2O (50.0 mL)及乙酸乙酯(200 mL)稀釋。混合物用乙酸乙酯(50.0 mL $\times$ 3)萃取。合併之有機層用鹽水(20.0 mL)洗滌且經無水 Na_2SO_4 脫水。過濾混合物且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈=1/19]純化殘餘物,得到呈淺黃色固體狀之(4-溴-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯(2.6 g, 91%產率); LCMS [ESI, $\text{M}+\text{H}+2$]: 359.0。

【1522】 步驟G:(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-4-基)醯酸。將(4-溴-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.80 mmol, 1.0當量)、2-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧吡喃(1.58 g, 7.00 mmol, 2.5當量)及KOAc(1.00 g, 10.2 mmol, 3.6當量)於二噁烷(15.0 mL)中之混合物脫氣且用 N_2 吹掃3次。添加[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈣;三環己基磷烷(100 mg, 169 μmol , 0.06當量)且在 N_2 氛圍下,在80°C下攪拌混合物40小時。反應混合物用 H_2O (1.0 mL)及飽和鹽水(1mL)稀釋。混合物用乙酸乙酯(2.0 mL $\times$ 4)萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈=1/9]純化殘餘物,得到呈淺黃色固體狀之(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-4-基)醯酸(0.73 g,

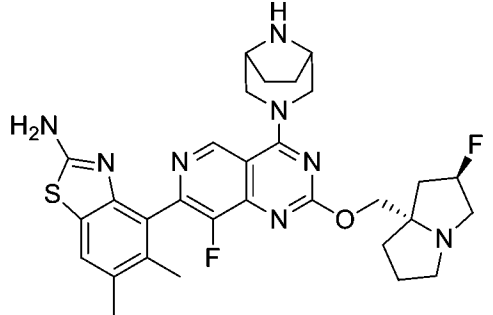
65%產率)；LCMS [ESI, M+H]: 323.1。

【1523】 步驟H：(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。將(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-4-基)酮酸(150 mg, 465 μ mol, 1.65當量)、(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(150 mg, 281 μ mol, 1.0當量)及K₃PO₄(1.5 M, 0.6 ml, 3.2當量, 水溶液)於THF(3.0 mL)中之混合物脫氣且用N₂吹掃3次。添加[2-(2-胺基苯基)苯基]-甲基磺醯基氧基-鈹;二環己基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三異丙基苯基)苯基]磷烷(26 mg, 28.7 μ mol, 0.1當量)且在N₂氛圍下,在60°C下攪拌混合物13小時。反應混合物用H₂O(1.0 mL)及鹽水(1.0 mL)稀釋。混合物用乙酸乙酯(1.0 mL×6)萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水,過濾且在減壓下濃縮,得到殘餘物。藉由逆相急驟層析[水(FA, 0.1%)/乙腈=1/1]純化殘餘物,得到呈淺紫色發泡體狀之產物(170 mg, 76%產率)。LCMS [ESI, M+H]: 775.4。

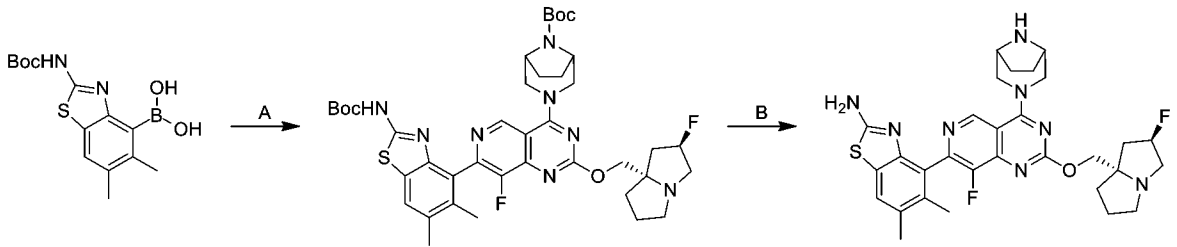
【1524】 步驟I：4-(4-((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-胺。在0°C下,向(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(80 mg, 103 μ mol, 1.0當量)於DCM(1.2 mL)中之溶液中添加TFA(1.85 g, 16.2 mmol)。在0-15°C下攪拌混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物,得到殘餘物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(20.0 mL)及H₂O(5.0 mL)中。用NaHCO₃固體將混合物之pH值調節至8-9。混合物用乙酸乙酯(15.0 mL×4)萃取且合併之有機層經無水Na₂SO₄脫水。過濾混合物且在減壓下濃縮,得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC(管柱: Phenomenex luna C18 150×25

mm×10 μm；移動相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：7%-37%，10 min）純化且凍乾，得到呈灰白色固體狀之產物（41.50 mg，65%產率，0.7FA）。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ=9.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.99 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 13H)。LCMS [ESI, M+1]: 575.3。

實施例457



4-(4-(((1*R*,5*S*)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基苯并[*d*]噻唑-2-胺

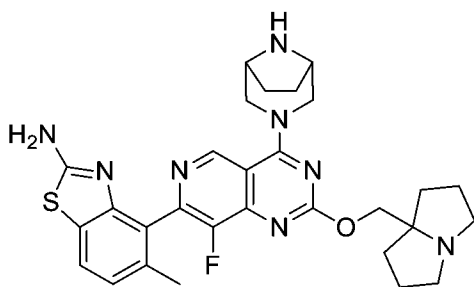


【1525】 步驟A：(1*R*,5*S*)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,6-二甲基苯并[*d*]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三丁基酯。向(1*R*,5*S*)-3-(7-氯-8-氟-2-(((2*R*,7*aS*)-2-氟六氫-1*H*-吡喃-7*a*-基)甲氧基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯（150 mg，272 μmol，1.0當量）及(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,6-二甲基苯并[*d*]噻唑-4-基)硼酸（150 mg，466 μmol，1.71當量）於THF（3.0 mL）中之混合物中添加K₃PO₄（1.5 M，544 uL，3.0當量）。反應

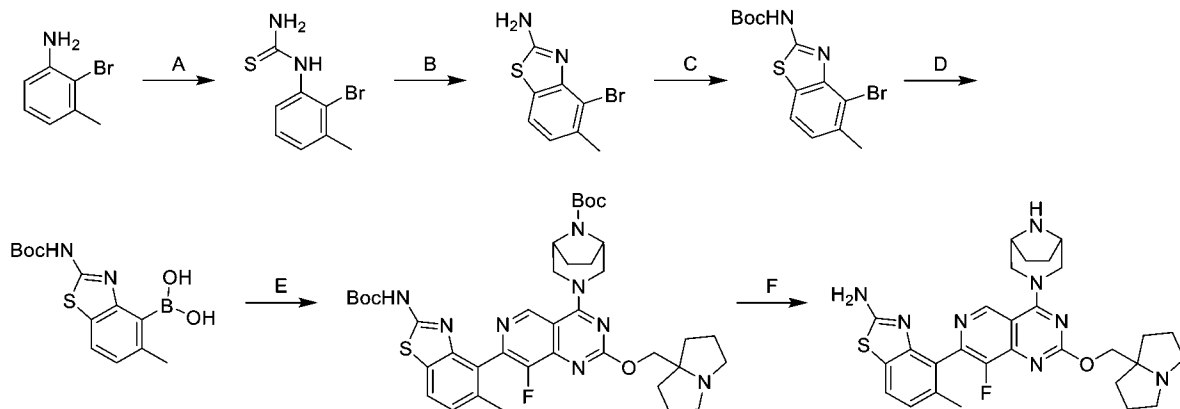
混合物用N₂脫氣15分鐘，接著在N₂下添加BrettPhos Pd G3 (24.7 mg, 27.2 μmol, 0.1當量)。將混合物加熱至60℃且攪拌12小時。添加水 (5.0 mL) 且反應混合物用乙酸乙酯 (5.0 mL×4) 萃取。合併之有機相用鹽水 (5.0 mL) 洗滌且用無水Na₂SO₄脫水。過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析 (0.1% FA條件) 純化萃取物，得到呈黃色固體狀之產物 (120 mg, 54%產率)。LCMS [ESI, M+1]: 793.4。

【1526】 步驟B：4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-胺。在0℃下在N₂下向(1R,5S)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5,6-二甲基苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-(((2R,7aS)-2-氟六氫-1H-吡啶-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (110 mg, 139 μmol, 1.0當量) 於DCM (0.1 mL) 中之混合物中添加TFA (1.69 g, 14.9 mmol, 1.10 ml, 107當量)。在20℃下攪拌混合物1小時。接著，用飽和Na₂CO₃水溶液將混合物之pH值調節至8且混合物用乙酸乙酯 (3.0 mL×5) 萃取。合併之有機相用鹽水 (5.0 mL) 洗滌且經無水Na₂SO₄脫水。過濾混合物且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex luna C18 150×25mm×10 μm；移動相：[水 (0.225% FA) -ACN]；B%：8%-38%，10 min) 純化，得到呈白色固體狀之產物。(28.5 mg, 34%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.12 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.50 (d, *J*=52.4 Hz, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 4H), 3.40-3.32 (m, 2H), 2.68-2.47 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.17-1.92 (m, 8H); LCMS [ESI, M+1]: 593.3。

實施例458



4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-甲基苯并[d]噻唑-2-胺



【1527】 步驟A. 1-(2-溴-3-甲基苯基)硫脲。向 NH_4SCN (532 mg, 6.99 mmol, 532 μL , 1.30當量) 於丙酮 (5.0 mL) 中之溶液中逐滴添加苯甲醯氯 (907 mg, 6.45 mmol, 749 μL , 1.20當量)。在 60°C 下攪拌混合物0.5小時。將混合物冷卻至 25°C 且逐滴添加2-溴-3-甲基苯胺 (1.0 g, 5.37 mmol, 1.0當量) 於丙酮 (5.0 mL) 中之溶液。在 60°C 下攪拌反應混合物1小時。將混合物添加至水 (20.0 mL) 中且接著過濾。沈澱物相繼用水 (3 $\times$ 10.0 mL) 及50% MeOH (10.0 mL) 洗滌且脫水，得到殘餘物。將殘餘物添加至10% NaOH水溶液 (20.0 mL) 中且在 80°C 下攪拌反應物1小時。將混合物冷卻至 25°C 且用HCl (12 M) 將pH值調節至約8。過濾混合物。沈澱物且用水 (3 $\times$ 10.0 mL) 洗滌且脫水，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (930 mg, 68%產率)。LCMS [ESI, M+1]:247.0。

【1528】 步驟B. 4-溴-5-甲基苯并[d]噻唑-2-胺。在 0°C 下向1-(2-溴-3-甲基苯基)硫脲 (500 mg, 2.04 mmol, 1.0當量) 於 CHCl_3 (5.0 mL) 中之溶液中逐滴添加溴 (326 mg, 2.04 mmol, 105 μL , 1.0當量) 於 CHCl_3 (2.0 mL) 中之溶液。

在65°C下攪拌反應混合物2小時。在真空中濃縮反應混合物，得到殘餘物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯（15 mL）中且用飽和NaHCO₃水溶液（2×15.0 mL）、飽和Na₂S₂O₃水溶液（2×15.0 mL）及鹽水（2×15.0 mL）洗滌。濃縮有機層，得到呈黃色固體狀之標題化合物（440 mg，86%產率）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.97 (br s, 2H), 2.49 (s, 3H); LCMS [ESI, M+1]:244.9。

【1529】 步驟C. (4-溴-5-甲基苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯。向4-溴-5-甲基苯并[d]噻唑-2-胺（3.70 g，15.2 mmol，1.0當量）、DIEA（3.93 g，30.4 mmol，5.30 ml，2.0當量）及DMAP（37.2 mg，304 μmol，0.02當量）於THF（40.0 mL）中之溶液中添加(Boc)₂O（3.99 g，18.3 mmol，4.20 ml，1.20當量）。在20°C下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用水（50.0 mL）稀釋且用EtOAc（2×50.0 mL）萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，接著過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析（C18，0.1%甲酸條件）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物（2.70 g，51%產率）。LCMS [ESI, M+1]:288.9。

【1530】 步驟D. (2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基苯并[d]噻唑-4-基)酮酸。向(4-溴-5-甲基苯并[d]噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯（1.0 g，2.91 mmol，1.0當量）、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷（1.48 g，5.83 mmol，2.0當量）及KOAc（858 mg，8.74 mmol，3.0當量）於二噁烷（10 mL）中之溶液中添加[2-(2-胺基苯基)苯基]-氯-鈹;三環己基磷烷（172 mg，291 μmol，0.10當量）。將混合物脫氣且在80°C下攪拌24小時。反應混合物用水（10.0 mL）稀釋且用EtOAc（2×10.0 mL）萃取。合併之有機層經Na₂SO₄脫水，接著過濾且濃縮，得到殘餘物。藉由逆相急驟層析（C18，0.1%甲酸條件）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物（440 mg，49%產率）。LCMS [ESI, M-55, M-100]: 253.0, 209.1。

【1531】 步驟E. (1R,5S)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯。向(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (320 mg, 600 μ mol, 1.0當量) 及 K_3PO_4 (1.5 M, 1.20 mL, 3.0當量) 於THF (4.0 mL) 中之溶液中添加BrettPhos Pd G3 (54.4 mg, 60.0 μ mol, 0.10當量) 及(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基苯并[d]噻唑-4-基)酞酸 (370 mg, 1.20 mmol, 2.0當量)。將混合物脫氣且在60°C下攪拌12小時。反應混合物用水 (10.0 mL) 稀釋且用EtOAc (2 $\times$ 10.0 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水, 接著過濾且濃縮, 得到殘餘物。藉由逆相急驟層析 (C18, 0.1 %甲酸條件) 純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (110 mg, 24%產率)。LCMS [ESI, M+1]:761.4

【1532】 步驟F. 4-(4-((1R,5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-5-甲基苯并[d]噻唑-2-胺: 向(1R,5S)-3-(7-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基苯并[d]噻唑-4-基)-8-氟-2-((六氫-1H-吡喃-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯 (81.5 mg, 107 μ mol, 1.0當量) 於DCM (1.50 mL) 中之溶液中添加TFA (2.31 g, 20.3 mmol, 1.50 mL, 189當量)。在20°C下攪拌反應混合物0.5小時。接著, 混合物用水 (10.0 mL) 稀釋且用EtOAc (2 $\times$ 10.0 mL) 萃取。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水, 接著過濾且濃縮, 得到殘餘物。殘餘物藉由製備型HPLC (管柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) -ACN]; B%: 7%-37%, 10 min) 純化, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (26.3 mg, 42%產率)。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ =9.14 (s, 1H), 7.64 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J =8.0 Hz, 1H), 4.77 (br d, J =13.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.99 (br d, J =13.6 Hz, 1H), 3.89 (br d, J =13.6 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.34-3.32 (m, 1H),

3.30-3.25 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 7H), 2.15-2.04 (m, 5H), 2.04-1.95 (m, 1H); LCMS [ESI, M+1]:561.2。

實施例A

KRas G12D表面電漿子共振 (SPR) 結合分析法

【1533】 此實施例說明本發明之例示性化合物結合於KRas G12D，如藉由表面電漿子共振 (SPR) 所量測。

【1534】 簡言之，製備1 L 1.05X HBS-Mg緩衝液(262.5 mM Bioultra Hepes，pH 7.5、157.5 mM NaCl、105 mM MgCl₂、0.525 mM TCEP、0.0305% Brij-35) 且使用0.22 μm瓶頂部過濾器進行過濾器滅菌。移出約50 mL 1.05X HBS-Mg緩衝液且儲存以用於將來的稀釋。添加DMSO (Sigma Aldrich DMSO批號SHBK2079) 之50 mL等分試樣且持續攪拌10分鐘，產生最終1.0X HBS-Mg緩衝液 (250 mM Bioultra Hepes pH 7.5、150 mM NaCl、100 mM MgCl₂、0.5 mM TCEP、0.03% Brij-35)。

【1535】 使用1.0X HBS-Mg緩衝液預先起動Biacore T200儀器，接著對接GE抗生蛋白鏈菌素 (SA) 晶片且接著在開始固定步驟之前再預先起動兩次。使用以下固定設置，使用3-5 mg/mL之生物素化抗生素蛋白標記之KRAS蛋白質產生所有固定之蛋白質混合物：SA晶片類型，1個流量槽/循環，720秒接觸時間及5 μl/min流動速率。亦使用GE BiaNormalize溶液在固定步驟期間進行偵測器之標準化。

【1536】 將所有化合物在100% DMSO中稀釋至10 mM，接著在1.05X緩衝液中稀釋20倍。使用1.0X緩衝液再進行10倍稀釋，接著使用以下分析法設置進行一系列3倍稀釋以產生化合物濃度曲線：20°C分析溫度，一般設置=10 Hz資料收集速率及多重偵測；分析法步驟=全部設置為LMW動力學；循環類型=LMW動力

學（60秒接觸時間，120秒解離時間，100 μl/min流動速率，在藉由50% DMSO進行注射之後進行額外洗滌，流道1、2、3、4）；流道偵測=2-1、4-3）。使用Biacore T200評估軟體進行數據評估且針對1:1結合模型擬合數據。

【1537】 例示性式（I）化合物之結果展示於表1中。ND=未測定。

表1

例示性式（I）化合物之KRas G12D K_D之測定

實施例編號	K _D （nM）	實施例編號	K _D （nM）
1	97.7	86	527559.5
2	2.4	87	195.8
3	8.3	88	15593.2
4	155.7	89	4308.7
5	294.8	90	7805.4
6	442.2	91	25.9
7	463.5	92	2303.5
8	2143.7	94	7462.4
9	258.9	95	1129.0
10	33.8	96	709.6
11	4.9	97	5916.9
12	11.0	99	896.6
13	510.7	100	1089.4
14	5.1	101	11958.2
15	208.5	102	259.1
16	31.3	103	271.2
17	2209.6	104	362.0
18	3.1	105	2264.8
19	664.8	106	53.5
20	967.0	107	1437.0
21	447.5	108	63516.8
22	19.6	109	>500000
23	807.2	110	42.3
24	5.0	111	275.8
25	269.7	112	983.3
26	27.9	113	2503.9
27	25.9	114	383.7
28	58.7	115	333377.0
29	169.6	116	3628.8
30	179.5	117	1004.8
33	71.7	118	1061.5
34	119.3	119	511.4
35	1381.8	120	42.1
37	494.5	121	197.0

38	750.3	122	3417.4
39	67770.0	123	785.7
40	1.7	124	22.7
41	180.8	126	16.1
42	5.6	127	864.1
43	188.0	131	1553.0
44	31.7	132	64.7
45	5.1	133	112.6
46	797.8	134	6.9
47	509.9	139	25.4
48	930.8	140	5591.7
49	0.4	142	13834.0
50	2.1	143	14933.6
51	611.1	147	18778.9
52	507.4	151	448.0
53	4369.4	153	70.5
54	117.5	156	500006.0
55	22441.7	157	22.9
56	5168.9	158	329.9
57	>1000000	160	0.3
58	4733.6	161	403.2
59	1118.3	162	554.6
60	>1000000	173	116.7
61	115.5	174	186.1
67	1151.1	179	0.1
68	292.8	185	0.0
69	521.6	190	76.1
70	416.7	214	283.6
71	137.6	215	70.4
72	507.2	216	1.7
73	666744.3	217	2977.0
74	140.6	219	8.1
75	303.7	316	157480.3
76	196.9	317	91269.8
77	3065.8	318	367549.7
78	367.5	319	255881.2
79	>1000000	320	71584.2
80	>500000	339	21.6
81	320.6	395	2.6
82	214.8	396	34.8
84	14.4	397	183.2
85	147.8		

實施例B

KRas G12D結合分析法

【1538】 此實施例說明本發明之例示性化合物結合於KRas G12D且能夠
第854頁，共 864 頁(發明說明書)

FCP-063857

置換佔據KRas G12D結合位點之經標記之示蹤劑配位體。

【1539】 使用TR-FRET置換分析法來量測化合物結合KRAS G12D之能力。生物素化GDP負載型重組人類KRAS G12D（對應於胺基酸1:169，在Array BioPharma生產）與訂製的Cy5標記之示蹤劑、鎔標記之抗生蛋白鏈菌素及化合物（最終2% DMSO）一起在緩衝液（50 mM [pH 7.5]、5 mM MgCl₂、0.005% Tween-20及1 mM DTT）中培育。在22℃下培育60分鐘之後，使用PerkinElmer EnVision多模式讀盤器，經由TR-FRET雙波長偵測來量測反應，且使用比例量測發射因子計算對照百分比（POC）。在不使用測試化合物之情況下測定100 POC且使用完全抑制示蹤劑與KRAS之結合的對照化合物濃度測定0 POC。針對4參數對數曲線擬合POC值且測定曲線與50 POC相交處之濃度作為IC₅₀值。

【1540】 例示性式（I）化合物之結果展示於表2中。ND表示「未測定」。

表2

例示性式（I）化合物與KRas G12D之結合

實施例編號	IC ₅₀ (nM)	實施例編號	IC ₅₀ (nM)
1	124.7	235	1.2
2	2.7	236	25.0
3	9.5	237	500.3
4	496.2	238	16.1
5	722.9	239	2.0
6	434.1	240	314.8
7	1867.3	241	79.2
8	1522.0	242	82.2
9	820.7	243	0.4
14	73.9	244	4.2
15	260.3	245	0.5
16	54.1	246	0.6
17	666.2	247	12.6
18	76.8	248	3.2
19	122.0	249	3.5
20	691.8	250	28.2
21	262.9	251	0.2
22	50.3	252	0.4
24	7.9	253	0.8
25	338.4	254	6.1

26	42.1	255	8.7
29	160.4	256	13.2
30	417.6	257	5.1
31	1.6	258	6.5
32	2145.0	259	0.8
33	21.1	260	107.1
34	135.4	261	8304.2
35	475.0	262	2255.6
36	0.4	263	1.5
37	404.8	264	4698.9
38	174.2	265	794.0
39	>10000	266	278.0
40	4.0	267	3261.6
41	76.7	268	1546.3
42	3.1	269	4037.9
43	72.2	270	4492.4
44	33.7	271	1621.9
45	5.5	272	1178.7
46	720.8	273	1340.8
47	264.6	274	35.9
48	433.9	275	53.8
49	5.9	276	16.2
50	2.5	277	35.2
51	291.7	278	0.7
52	318.3	279	1.6
53	1881.4	280	99.8
54	68.7	281	0.9
55	6131.3	282	0.7
56	5916.7	283	0.7
57	7285.9	284	0.1
58	2326.7	285	279.0
59	946.3	286	17.2
60	1660.7	287	90.7
61	4081.0	288	589.5
62	8407.4	289	218.4
63	0.4	290	2.1
64	3.3	291	1.6
65	3.2	292	13.1
66	544.4	293	692.3
67	1245.6	294	620.4
68	256.6	295	191.5
69	529.9	296	111.5
70	356.2	297	88.9
71	125.7	298	8.3
72	512.9	299	131.7
73	572.7	300	767.8
74	188.2	301	35.1
75	240.4	302	43.6
76	131.2	303	357.3
77	3137.6	304	29.2

第856頁，共 864 頁(發明說明書)

78	358.3	305	366.8
79	336.5	306	260.4
80	646.9	307	3164.3
81	152.9	308	117.4
82	226.8	309	204.7
83	8694.9	310	558.7
84	31.7	311	135.3
85	453.7	312	9.0
86	7919.9	313	231.3
87	535.6	314	0.6
88	7021.4	315	2537.4
89	679.3	316	>10000
90	4494.9	317	>10000
91	32.7	318	>10000
92	1348.4	319	>10000
93	104.6	320	>10000
94	3652.5	321	612.8
95	561.0	322	4.9
96	2221.0	323	1689.3
97	934.1	324	10.2
98	1.0	325	140.9
99	623.8	326	1.9
100	1949.7	327	1.9
101	8081.6	328	9.4
102	95.8	329	202.5
103	371.0	330	2.5
104	1675.8	331	114.4
105	867.1	332	163.9
106	155.9	333	450.5
107	2118.1	334	10.0
108	4841.5	335	25.8
109	0.5	336	3.1
110	57.5	337	2.2
111	281.0	338	33.1
112	718.4	339	21.0
113	2866.1	340	0.4
114	482.1	341	0.7
115	174.3	342	3.4
116	1437.7	343	10.4
117	731.5	344	10.9
118	476.6	345	10.6
119	684.3	346	10.5
120	28.8	347	2.1
121	204.2	348	15.5
122	3265.3	349	560.7
123	754.4	350	3822.1
124	8.6	351	94.8
125	667.5	352	844.8
126	9.9	353	333.4
127	250.9	354	368.1

第857頁，共 864 頁(發明說明書)

128	500.6	355	869.9
129	4092.5	356	87.2
130	1647.0	357	438.0
131	423.9	358	1980.6
132	60.5	359	1637.1
133	48.8	360	50.8
134	3.7	361	2700.3
135	2.1	362	105.8
136	5150.6	363	3932.5
137	2633.4	364	2.3
138	8067.8	365	34.9
139	113.3	366	0.5
140	5161.4	367	0.7
141	891.1	368	207.6
142	8846.4	369	221.4
143	4563.2	370	86.1
144	1702.3	371	394.2
145	5002.5	372	0.7
146	2285.7	373	1.6
147	5876.2	374	347.9
148	5180.0	375	1.7
149	869.5	376	2.6
150	1981.1	377	416.9
151	387.5	378	6250.0
152	2647.1	379	248.7
153	50.8	380	65.7
154	6533.8	381	0.7
155	3417.0	382	21.1
156	9.1	383	585.9
157	26.6	384	2.4
158	73.7	385	3083.3
159	331.0	386	2.0
160	120.3	387	532.8
161	273.2	388	0.6
162	677.3	389	1.4
163	5552.5	390	36.8
164	4046.0	391	661.7
165	97.8	392	208.2
166	1286.1	393	76.3
167	226.2	394	2500.0
168	583.0	395	6.9
169	656.9	396	206.8
170	841.7	397	886.9
171	757.4	398	593.2
172	689.1	399	2.7
173	99.2	400	4.2
174	63.9	401	2.8
175	63.8	402	8017.6
176	235.1	403	1.9
177	187.1	404	60.8

第858頁，共 864 頁(發明說明書)

178	105.0	405	2.2
179	1.1	406	0.9
180	76.1	407	560.0
181	572.5	408	3.1
182	269.1	409	2231.4
183	393.3	410	1.0
184	1990.6	411	17.0
185	0.3	412	17.7
186	29.2	413	9.2
187	1.7	414	873.2
188	1919.7	415	2578.3
189	0.5	416	1946.5
190	64.1	417	594.7
191	69.1	418	7.5
192	224.9	419	50.9
193	12.5	420	20.0
194	150.8	421	7746.7
195	20.7	422	11.4
196	467.0	423	238.0
197	99.9	424	5.0
198	20.3	425	90.2
199	2.0	426	0.9
200	229.7	427	35.3
201	70.2	428	92.1
202	94.0	429	18.5
203	28.1	430	1.0
204	4.4	431	1.4
205	1.2	432	1.9
206	5.1	433	0.9
207	4906.8	434	0.7
208	1836.7	435	28.2
209	2746.7	436	48.3
210	5464.7	437	233.7
211	211.5	438	20.1
212	1218.4	439	0.4
213	7529.0	440	0.8
216	0.9	441	0.5
218	1600	442	25.0
219	8.1	443	3.2
220	8.7	444	5.5
221	15.7	445	2.7
222	1126.7	446	357.0
223	7.1	447	297.0
224	27.0	448	130.0
225	9.2	449	71.0
226	25.9	450	37.0
227	6.4	451	1.0
228	87.7	452	1.0
229	121.0	453	27
230	1433.1	454	295

第859頁，共 864 頁(發明說明書)

231	19.8	455	17
232	0.6	456	966
233	387.2	457	475
234	5.9	458	143

實施例C

例示性式 (I) 化合物對KRas G12D介導之ERK之磷酸化之抑制

【1541】 此實施例說明本發明之例示性化合物抑制KRAS G12D下游之ERK之磷酸化。

【1542】 使表現G12D之AGS細胞 (ATCC CRL-1739) 在補充有10%胎牛血清、10 mM HEPES及青黴素/鏈黴素之DMEM培養基中生長。將細胞以40,000個細胞/孔之密度塗佈於經組織培養物處理之96孔盤中且使其附著12-14小時。接著，以0.5% DMSO之最終濃度添加經稀釋之化合物。在3小時之後，移除培養基，添加150 μL 4.0%甲醛且將盤在室溫下培育20分鐘。盤用PBS洗滌且用150 μL冰冷的100%甲醇透化處理10分鐘。在室溫下，使用100 μL Licor阻斷緩衝液 (Li-Cor Biotechnology, Lincoln NE) 經1小時阻斷結合於盤之非特異性抗體。

【1543】 使用對ERK之磷酸化形式具有特異性的抗體測定磷酸-ERK之量且與GAPDH之量進行比較。如下添加用於偵測之初級抗體：在Licor阻斷緩衝液+0.05% Tween 20中以1:500稀釋之磷酸-ERK (Cell Signaling cs-9101) 及以1:5000稀釋之GAPDH (Millipore MAB374)。將盤在室溫下培育2小時。用PBS+0.05% Tween 20洗滌盤。

【1544】 如下添加用於觀察初級抗體之二級抗體：在Licor阻斷緩衝液+0.05% Tween 20中以1:1000稀釋且在室溫下培育1小時之抗兔-680及在Licor阻斷緩衝液+0.05% Tween 20中以1:1000稀釋且在室溫下培育1小時之抗小鼠-800。用PBS+0.05% Tween 20洗滌盤。向各孔中添加PBS之100 μL等分試樣且用Li-Cor Odyssey CLX讀盤器對盤進行讀取。

- 【1545】 對於各孔，將磷酸-ERK(Thr202/Tyr204信號針對GAPDH信號標準化且計算DMSO對照值之百分比。使用劑量反應曲線之4參數擬合產生IC50值。
- 【1546】 例示性式（I）化合物之結果展示於表3中。ND表示未測定。

表3

例示性式（I）化合物對KRas G12D介導之ERK之磷酸化之抑制

實施例編號	IC ₅₀ (nM)	實施例編號	IC ₅₀ (nM)
1	3159.1	234	409.0
2	721.4	235	338.6
3	10283.1	236	2626.3
4	8530.0	238	4656.9
5	8193.8	239	2951.1
6	11518.2	240	>16666.7
10	8115.5	241	>16666.7
11	1078.2	242	>16666.7
12	4905.2	243	0.8
14	4843.5	244	763.0
15	>16666.7	245	23.4
16	3834.5	246	1.0
18	3742.5	247	4310.5
19	>16666.7	248	1082.8
22	1888.7	249	7705.6
24	2890.0	250	7477.7
26	4282.7	251	10.3
27	1275.8	252	0.8
28	11736.0	253	2.0
29	13630.9	254	2428.8
30	9600.4	255	673.4
31	2425.6	256	>16666.7
32	>50000	257	530.7
33	2052.1	258	1460.4
34	4207.8	259	3.9
35	11332.1	260	>16666.7
36	107.8	263	7641.0
40	4241.8	274	4706.4
41	6647.2	275	7058.7
42	637.6	276	3789.2
43	6204.1	277	3675.0
44	2290.1	278	104.4
45	840.0	279	7401.8
47	4445.6	280	6115.7
48	4875.6	281	97.8
49	2123.1	282	4.9

50	15404.5	283	7.0
51	12066.6	284	17.4
52	8380.0	286	1733.1
54	>16666.7	287	8067.4
60	>16666.7	290	110.5
63	186.7	291	46.5
64	3971.0	292	1696.0
65	1332.6	296	8472.0
68	7530.9	297	6562.0
69	>16666.7	298	1228.7
71	>16666.7	299	>5555.6
72	7260.8	301	3173.2
73	>5555.6	302	1993.3
74	5465.1	304	1415.1
75	>16666.7	308	>5555.6
76	7412.9	312	1877.6
78	>16666.7	314	3.7
81	8288.3	321	>16666.7
82	>16666.7	322	664.8
84	5722.3	324	863.9
85	>16666.7	325	>16666.7
87	10553.8	326	121.6
91	5514.1	327	31.4
93	>16666.7	328	896.9
98	388.6	330	11.8
102	7955.9	331	10826.0
103	>16666.7	332	>16666.7
104	>16666.7	334	2909.3
106	3096.3	335	10440.5
109	330.5	336	1057.2
110	>16666.7	337	1620.7
114	10259.6	338	>16666.7
115	9514.0	339	8659.5
118	>16666.7	340	51.5
119	3700.2	341	837.3
120	2092.9	342	1001.2
121	4077.1	343	1616.5
122	>16666.7	344	8069.6
124	11087.4	345	1468.2
126	3470.6	346	1351.5
127	>16666.7	347	458.9
131	>16666.7	348	778.6
132	2558.7	351	>16666.7
133	2048.8	356	11920.1
134	895.4	360	8353.4
135	4820.9	362	10457.0
139	5245.1	364	322.0
141	>16666.7	365	3949.0
152	>50000	366	7.0
153	2369.2	367	111.8

第862頁，共 864 頁(發明說明書)

156	1786.9	370	10730.6
157	7998.7	372	10.5
158	4222.3	373	>16666.7
159	>16666.7	375	1310.3
160	6930.7	376	582.3
161	>16666.7	380	>16666.7
162	>16666.7	381	708.4
163	>16666.7	382	>16666.7
164	>16666.7	384	398.2
165	11068.5	385	>16666.7
167	16142.4	386	320.3
168	>16666.7	388	40.2
173	10504.3	389	780.7
174	12816.8	390	6108.7
175	>5555.6	393	7579.3
178	>16666.7	395	1089.1
179	71.2	396	8173.3
180	>16666.7	397	>16666.7
181	12839.1	399	509.9
182	13549.2	400	260.6
183	5252.5	401	603.5
185	7.1	403	2881.0
186	3383.1	404	8331.6
187	450.1	405	297.0
189	24.1	406	440.3
190	16314.3	408	238.0
191	5047.0	410	8.0
193	8517.9	411	745.3
195	2461.5	412	4779.3
197	>16666.7	413	2156.3
198	2425.5	418	2741.5
199	464.8	419	2776.1
201	13915.2	420	7816.4
202	10186.8	422	2357.8
203	2183.2	424	680.9
204	306.7	425	5414.1
205	242.1	426	228.0
206	899.6	427	1981.7
208	>16666.7	428	6964.4
209	>16666.7	429	1696.0
210	>16666.7	430	141.0
211	13506.7	431	74.3
214	>16666.7	432	106.3
215	>16666.7	433	43.2
216	51.0	434	6.7
219	2032.0	435	1822.4
220	1344.9	436	3989.5
221	15840.8	438	1630.8
223	4272.7	439	12.8
224	6375.8	440	8.4

第863頁，共 864 頁(發明說明書)

225	3058.3	441	4.1
226	6745.4	442	1162.0
227	2976.0	443	160.0
228	13718.5	444	365.0
229	11330.3	445	130.0
231	2806.1	451	78.3
232	15.2	452	13.7
233	15568.1		

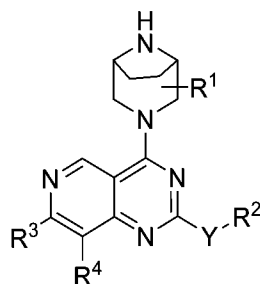
【1547】 儘管本發明已結合其特定具體實例進行描述，但應瞭解，其能夠進行進一步修改，且本申請案意欲涵蓋本發明之任何變化、使用或修改，其大體上遵循本發明之原理且包括在本發明所屬之技術內的已知或慣用實踐範圍內之與本發明的偏離，且可應用於上文闡述之基本特徵，且遵循申請專利範圍之範疇。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式(I)

其中：

R^1 為氫、羥基、鹵素、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羥基烷基、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^5)_2$ 或5-6員雜芳基；

Y為一鍵、O或 NR^5 ；

R^2 為氫、 $-N(R^5)_2$ 、雜環基、C1-C6烷基、-L-雜環基、-L-芳基、-L-雜芳基、-L-環烷基、-L- $N(R^5)_2$ 、-L- $NHC(=NH)NH_2$ 、-L- $C(O)N(R^5)_2$ 、-L-C1-C6鹵烷基、-L- OR^5 、-L- $NR^5C(O)$ -芳基、-L- $COOH$ 或-L- $C(=O)OC1-C6$ 烷基，其中該雜環基及該-L- $NR^5C(O)$ -芳基之芳基部分及該-L-雜環基之雜環基部分及該-L-環烷基之環烷基部分可視需要經一或多個 R^6 取代，且其中該-L-芳基及該-L-雜芳基之芳基或雜芳基可視需要經一或多個 R^7 取代；

各L獨立地為視需要經羥基、C1-C4羥基烷基或雜芳基取代之C1-C4伸烷基；

R^3 為芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視需要經一或多個 R^8 取代；

R^4 為氫、鹵素或C1-C3烷基；

各 R^5 獨立地為氫或C1-C3烷基；

各 R^6 獨立地為鹵素、羥基、C1-C3羥基烷基、C2-C3烷基、C1-C3鹵烷基、C1-C3烷氧基、氰基、-Q-苯基、-Q-苯基 SO_2F 、- $NHC(O)$ 苯基、- $NHC(O)$ 苯基 SO_2F 、經C1-C3烷基取代之吡啶基、芳C1-C3烷基-、第三丁基二甲基矽氧基 CH_2- 、- $N(R^5)_2$ 、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷基-、(C1-C3烷基) $C(=O)$ 、側氧基、(C1-C3鹵烷

基) $C(=O)-$ 、 $-SO_2F$ 、(C1-C3 烷氧基)C1-C3 烷氧基、 $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC1-C6$ 烷基、 $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C1-C6$ 烷基、 $-CH_2$ (吡啶基)、 $-CH_2NHSO_2C1-C6$ 烷基、 $-CH_2OC(O)$ 雜環基、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基(C1-C3 烷基) $N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基或 $-OC(O)$ 雜環基、 $-CH_2$ 雜環基，其中該 $-NHC(O)$ 苯基或 $-OC(O)NH(C1-C3$ 烷基) $O(C1-C3$ 烷基)苯基之苯基視需要經 $-C(O)H$ 或 OH 取代且其中該 $-CH_2$ 雜環基之雜環基視需要經側氧基取代；

Q為一鍵或O；

各 R^7 獨立地為鹵素、羥基、 $HC(=O)-$ 、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4鹵烷基、C1-C4羥基烷基或 $-N(R^5)_2$ ；及

各 R^8 獨立地為鹵素、氰基、羥基、C1-C4烷基、 $-S-C1-C3$ 烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羥基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3鹵烷基、 $-O-C1-C3$ 鹵烷基、 $-S-C1-C3$ 鹵烷基、C1-C3烷氧基、羥基C1-C3烷基、 $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C3-C4$ 炔基 $(NR^5)_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、氘C2-C4炔基、(C1-C3烷氧基)鹵基C1-C3烷基-或C3-C6環烷基，其中該C3-C6環烷基視需要經鹵素或C1-C3烷基取代。

【請求項2】如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為鹵素、氫、羥基、C1-C3烷基、C1-C3氰基烷基、C1-C3羥基烷基、 $HC(=O)-$ 、 $-CO_2R^5$ 或 $-C(O)N(R^5)_2$ 。

【請求項3】如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為羥基。

【請求項4】如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $-CO_2R^5$ 。

【請求項5】如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氫。

【請求項6】如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為C1-C3烷基。

【請求項7】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為一鍵且 R^2 為氫、 $-N(R^5)_2$ 或視需要經一或多個 R^6 取代之雜環基。

【請求項8】如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。

【請求項9】如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為 $-N(R^5)_2$ 且各 R^5 為氫，各 R^5 為獨立選擇之C1-C3烷基，或一個 R^5 為氫且第二個 R^5 為C1-C3烷基。

【請求項10】如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為視需要經一或多個 R^6 取代之氮雜環丁烷基、吡咯啉基、1,1-二氧化四氫-2H-噻哌喃、四氫噻哌喃基或1,6-二氮雜螺[3.3]庚烷基。

【請求項11】如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為經一個 R^6 取代之氮雜環丁烷基，其中 R^6 為羥基、C2-C3羥基烷基或 $-N(R^5)_2$ 。

【請求項12】如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為經兩個獨立地選自 $-N(R^5)_2$ 及C2-C3烷基之 R^6 基團取代之氮雜環丁烷基。

【請求項13】如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為視需要經兩個 R^6 取代之四氫噻哌喃基。

【請求項14】如請求項13之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該兩個 R^6 各自為鹵素。

【請求項15】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O且 R^2 為C1-C6烷基。

【請求項16】如請求項15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該C1-C6烷基為甲基、乙基、異丙基或異丁基。

【請求項17】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O且 R^2 為視需要經一或多個 R^6 取代之-L-雜環基。

【請求項18】如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為亞甲

基且該雜環基為六氫-1*H*-吡吡基、六氫-3*H*-吡吡-3-酮、六氫-1*H*-吡咯并[2,1-*c*][1,4]嘔啡基、八氫吡吡基、4(1*H*)-氧化六氫吡吡、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、吡咯啉-2-酮、氧雜環丁烷基、哌啶基、1-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、咪啉基、氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基、噻哌喃基、6-氧雜-2-氮雜螺[3.4]辛烷基、7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷基、2',3'-二氫螺[環丙烷-1,1'-茛]-基、(2*S*)-1-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基或四氫咪喃基，各自視需要經一或多個R⁶取代。

【請求項19】如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為亞甲基且該雜環基為六氫-1*H*-吡吡基。

【請求項20】如請求項19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中雜環基為經一個R⁶取代之六氫-1*H*-吡吡基，其中R⁶為鹵素、羥基、C1-C3羥基烷基、C1-C3鹵烷基、C2-C3烷基、C1-C3烷氧基、苯基或經C1-C3烷基取代之吡啶基。

【請求項21】如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該鹵素為氟。

【請求項22】如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為進一步經兩個額外的R⁶基團取代之六氫-1*H*-吡吡基，其中該兩個額外的R⁶基團獨立地為C2-C3烷基。

【請求項23】如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為經一個R⁶取代之氮雜環丁烷基，其中R⁶為C2-C3烷基。

【請求項24】如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為經一個R⁶取代之吡咯啉基，其中R⁶為羥基烷基、C1-C3鹵烷基、C2-C3烷基、C1-C3烷氧基、芳C1-C3烷基、-Q-苯基或-NHC(O)苯基。

【請求項25】如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為經一個R⁶基團取代之吡咯啉基，其中R⁶為NHC(O)苯基SO₂F或-Q-苯基SO₂F。

【請求項26】如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基

為經兩個R⁶基團取代之吡咯啉基，其中一個R⁶為C2-C3烷基且另一個R⁶為C1-C3烷氧基或鹵素。

【請求項27】如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為經一個R⁶取代之吡咯啉-2-酮，其中R⁶為C2-C3烷基。

【請求項28】如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜環基為經一個R⁶取代之哌啉基，其中R⁶為乙醯基、(C1-C3烷氧基)C1-C3烷氧基或-C(O)CH₂Cl。

【請求項29】如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O，L為伸乙基或伸丙基且該雜環基為咪啉基或氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基。

【請求項30】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O且R²為-L-雜芳基，其中該雜芳基部分視需要經一或多個R⁷取代。

【請求項31】如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為伸乙基且該雜芳基為視需要經一或多個R⁷取代之苯并咪唑基。

【請求項32】如請求項30之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為亞甲基或伸乙基且該雜芳基為吡啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基、4,5,6,7-四氫-1H-吡唑基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基或嘧啶基，各自視需要經一或多個R⁷取代。

【請求項33】如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜芳基為經一個R⁷取代之吡啶基，其中R⁷為鹵素、C1-C4烷基、-N(R⁵)₂或C1-C4烷氧基。

【請求項34】如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜芳基為經一個R⁷取代之吡唑基，其中R⁷為C1-C4烷基或-N(R⁵)₂。

【請求項35】如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜芳基為經一個R⁷取代之咪唑基，其中R⁷為C1-C4烷基、C1-C4鹵烷基或C1-C4羥基烷基。

【請求項36】如請求項32之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜芳基為經一個 R^7 取代之三唑基，其中 R^7 為C1-C4烷基。

【請求項37】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O且 R^2 為-L-芳基，其中該芳基部分視需要經一或多個 R^7 取代。

【請求項38】如請求項37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為仲乙基且該芳基為經一個 R^7 取代之苯基，其中 R^7 為鹵素。

【請求項39】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O且 R^2 為-L-環烷基，其中該環烷基部分視需要經一或多個 R^6 取代。

【請求項40】如請求項39之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為亞甲基且該環烷基為經一個 R^6 取代之環丙基或環戊基，其中各 R^6 獨立地為C1-C3鹵烷基。

【請求項41】如請求項39之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為亞甲基且該環烷基為經兩個 R^6 基團取代之環丁基或環己基，其中各 R^6 基團為獨立選擇之鹵素。

【請求項42】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O且 R^2 為-L-N(R^5)₂。

【請求項43】如請求項2至4和6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為O，

R^2 為-L-N(R^5)₂，

L為仲乙基，且

各 R^5 為獨立選擇之C1-C3烷基。

【請求項44】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O，且 R^2 為-L-NHC(=NH)-NH₂。

【請求項45】如請求項44之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為伸乙基或伸丙基。

【請求項46】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O，且 R^2 為 $-L-C(O)N(R^5)_2$ 。

【請求項47】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為O，

R^2 為 $-L-C(O)N(R^5)_2$ ，

L為伸乙基，且各 R^5 為獨立選擇之C1-C3烷基。

【請求項48】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O且 R^2 為 $-L-C1-C6$ 鹵烷基。

【請求項49】如請求項48之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為亞甲基且該C1-C6鹵烷基為1,1,3,3-四氟丙烷基或三氟甲基。

【請求項50】如請求項49之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為伸乙基或伸丙基且該C1-C6鹵烷基為三氟甲基。

【請求項51】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O且 R^2 為 $-L-OR^5$ 。

【請求項52】如請求項2至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為O，

R^2 為 $-L-OR^5$ ，

L為伸丙基，

且 R^5 係獨立地選自氫及C1-C3烷基。

【請求項53】如請求項52之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為經經

基、C1-C4羥基烷基或雜芳基取代之伸丙基且 R^5 係獨立地選自氫及C1-C3烷基。

【請求項54】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O，且 R^2 為-L-NR⁵C(O)-芳基。

【請求項55】如請求項2至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Y為O，

R^2 為-L-NR⁵C(O)-芳基，

L為亞甲基，

R^5 為氫，且該芳基為視需要經-SO₂F取代之苯基。

【請求項56】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為NR⁵，且 R^2 為-L-雜芳基，其中該雜芳基部分視需要經一或多個 R^7 取代。

【請求項57】如請求項56之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L為亞甲基或伸乙基且該雜芳基為經一個 R^7 取代之吡唑基，其中 R^7 為C1-C4烷基。

【請求項58】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為視需要經一或多個 R^8 取代之芳基。

【請求項59】如請求項58之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該芳基係選自由以下者組成之群：苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基及2,3-二氫-1H-茚基，各自視需要經一或多個 R^8 取代。

【請求項60】如請求項58之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該芳基係選自由以下者組成之群：經一個 R^8 取代之苯基，其中 R^8 為鹵素或-O-C1-C3鹵烷基。

【請求項61】如請求項59之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該芳基為經兩個 R^8 基團取代之苯基，其中該兩個 R^8 基團係獨立地選自C1-C3鹵烷基、鹵素、-O-C1-C3鹵烷基。

【請求項62】如請求項59之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該芳基為經一個或兩個 R^8 取代之萘基，其中各 R^8 為鹵素、氰基、羥基、C1-C3烷基、-S-C1-C3烷基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C2-C4羥基炔基、C1-C3氰基烷基、三唑基、C1-C3鹵烷基及-O-C1-C3鹵烷基。

【請求項63】如請求項62之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該C2-C4炔基為乙炔基或丙-2-炔基。

【請求項64】如請求項62之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該C2-C4烯基為丙-2-烯。

【請求項65】如請求項62之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為羥基。

【請求項66】如請求項62之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該鹵素為氯、氟或溴。

【請求項67】如請求項62之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該C1-C3氰基烷基為氰基甲基或氰基乙基。

【請求項68】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為視需要經一或多個 R^8 取代之雜芳基。

【請求項69】如請求項68之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜芳基為視需要經一或多個 R^8 取代之異喹啉基、吡啶基或苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基。

【請求項70】如請求項69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜芳基為經一個 R^8 取代之異喹啉基，其中 R^8 為鹵素或C2-C4炔基。

【請求項71】如請求項69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜芳基為經一個 R^8 取代之吡啶基，其中 R^8 為C1-C3烷基。

【請求項72】如請求項69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該雜芳基

為經兩個R⁸基團取代之苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基，其中該等R⁸基團為獨立選擇之鹵素。

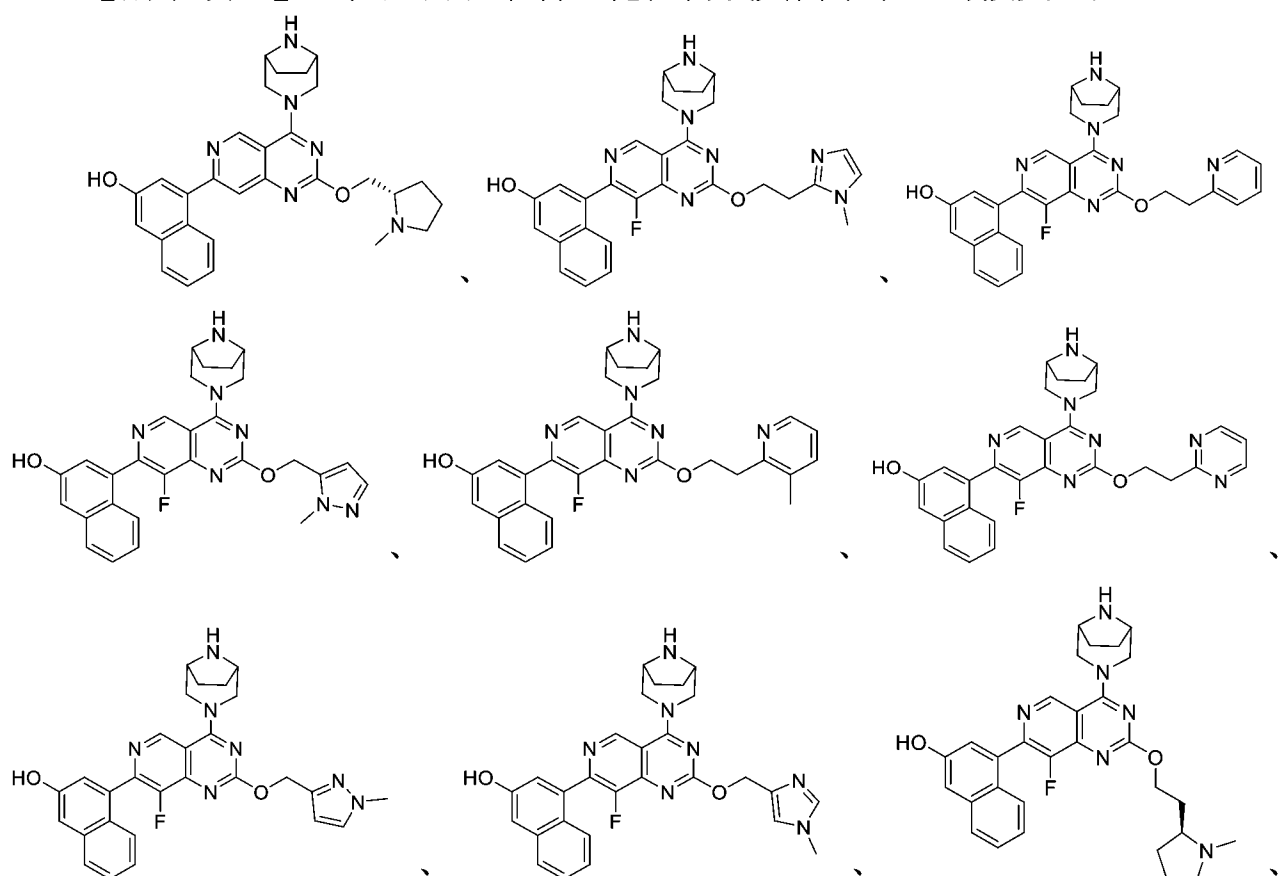
【請求項73】如請求項2至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴為鹵素或C1-C3烷基。

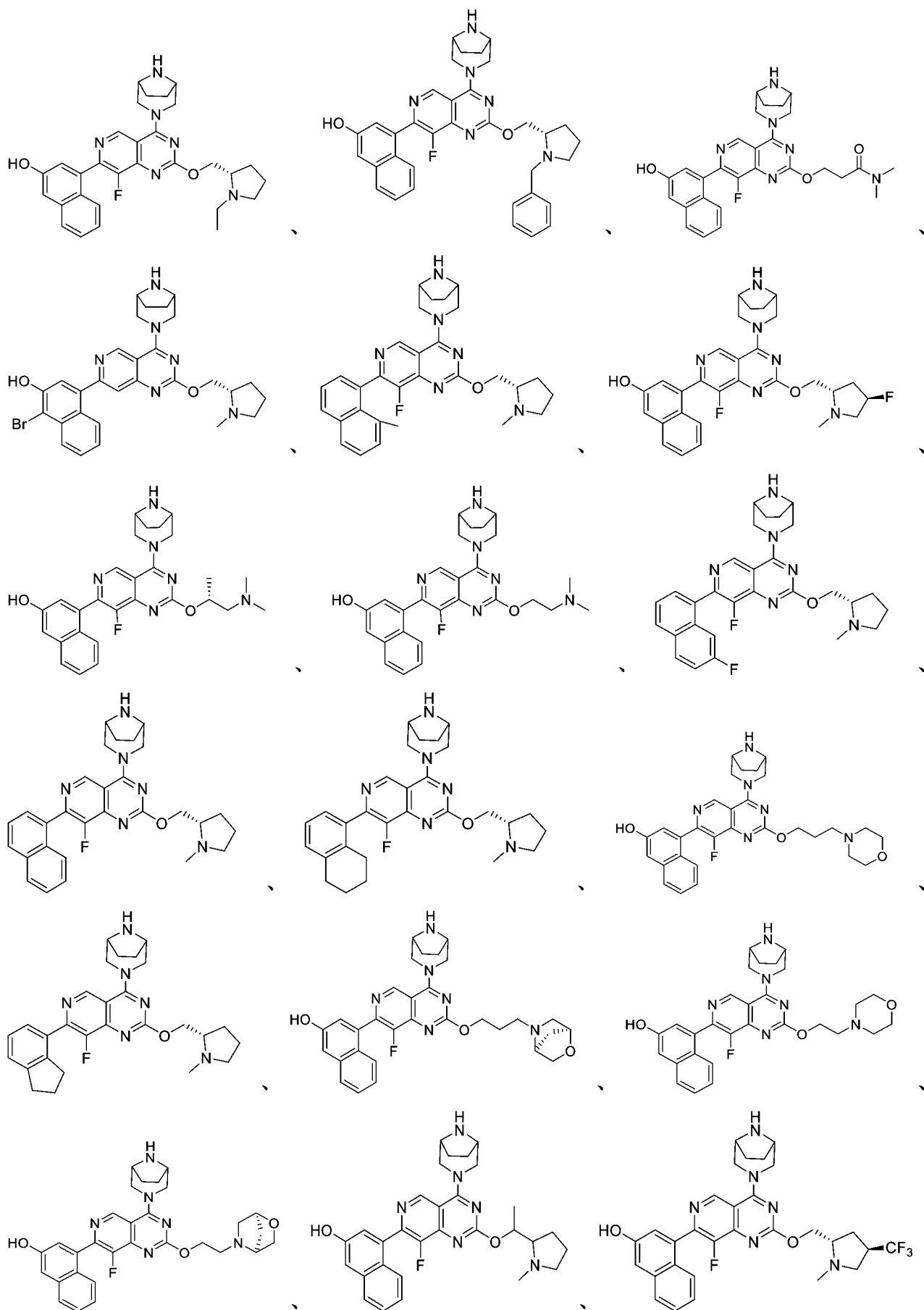
【請求項74】如請求項73之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該鹵素為氟。

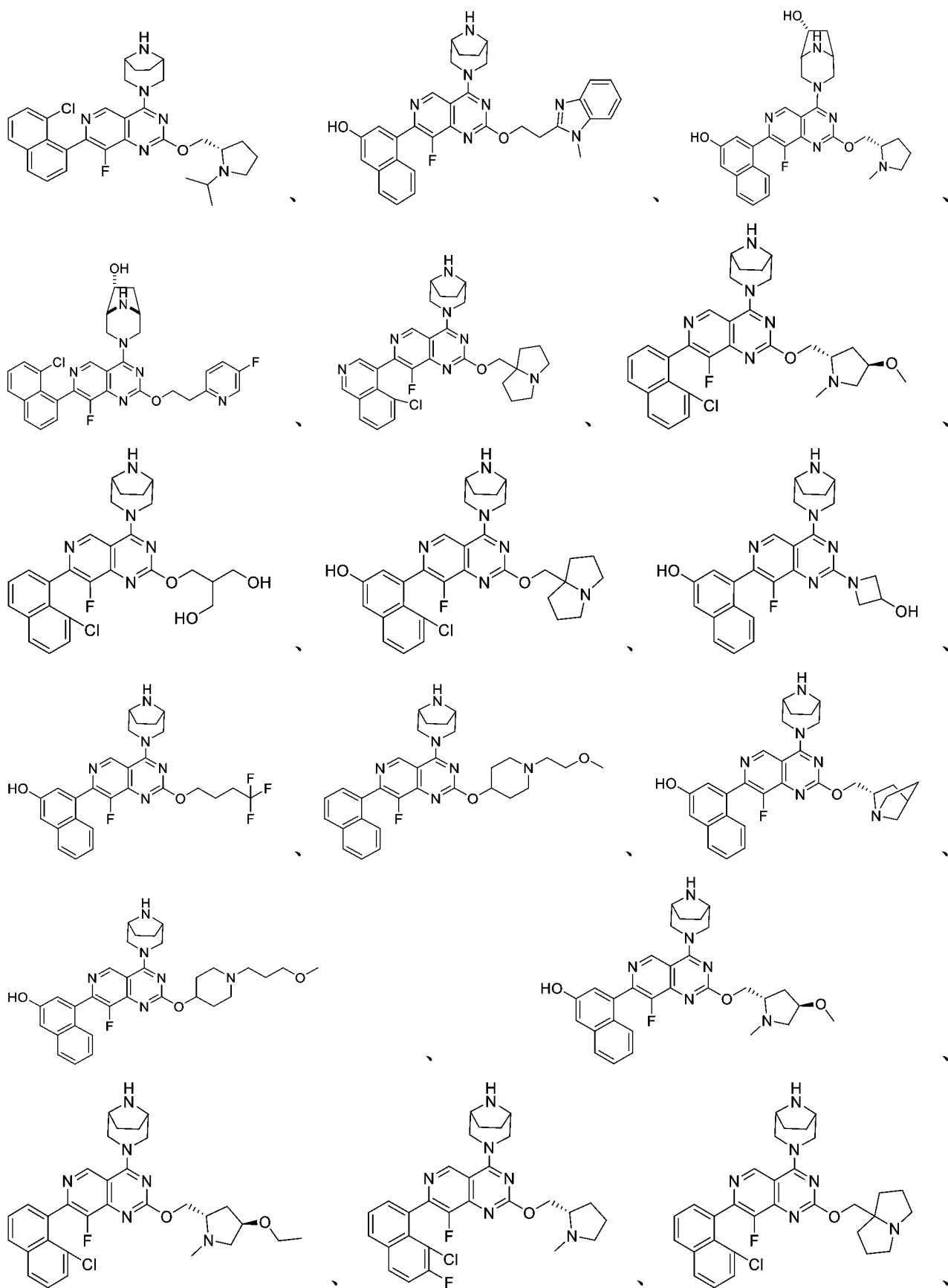
【請求項75】如請求項73之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該C1-C3烷基為甲基。

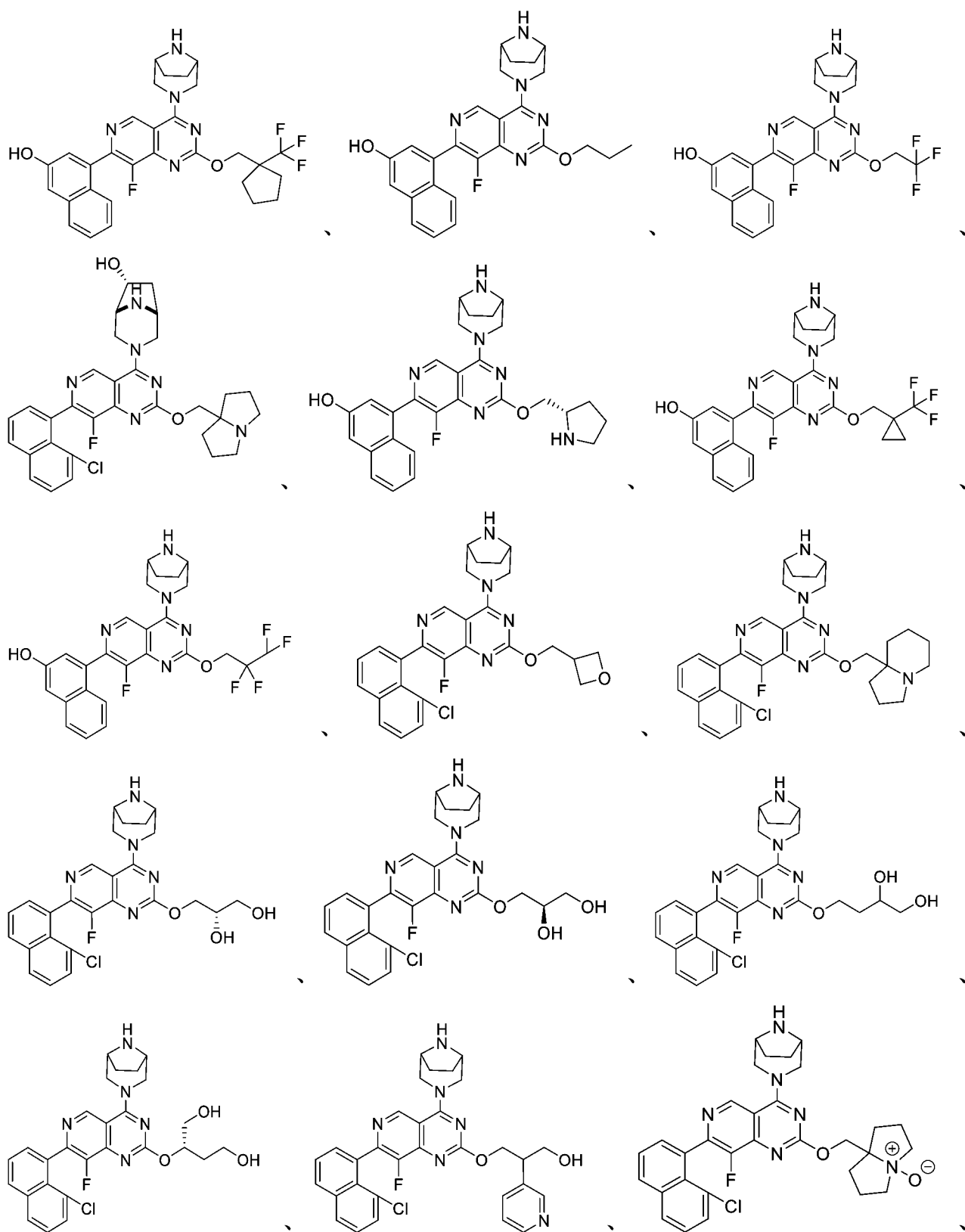
【請求項76】如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為氫。

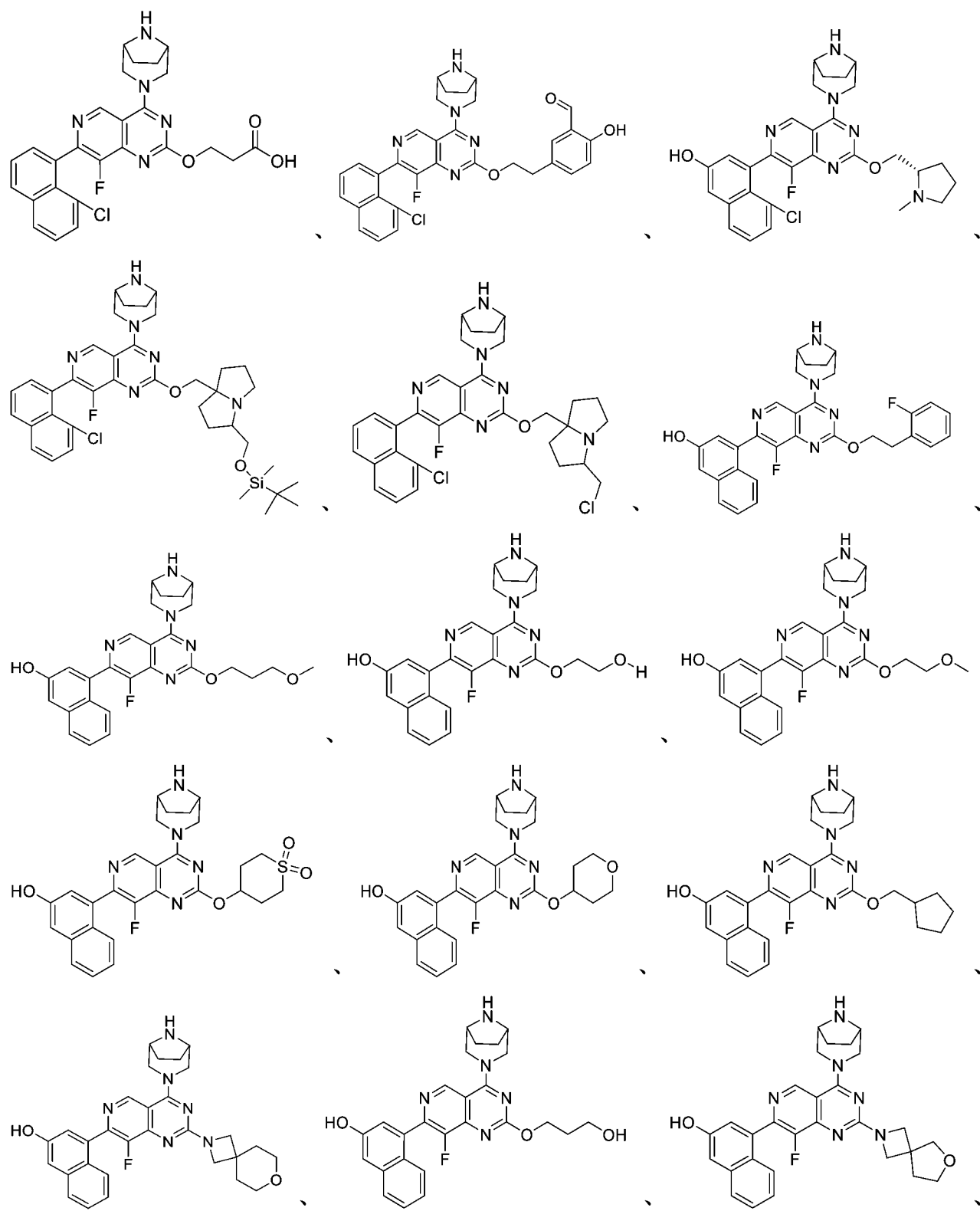
【請求項77】一種選自以下者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

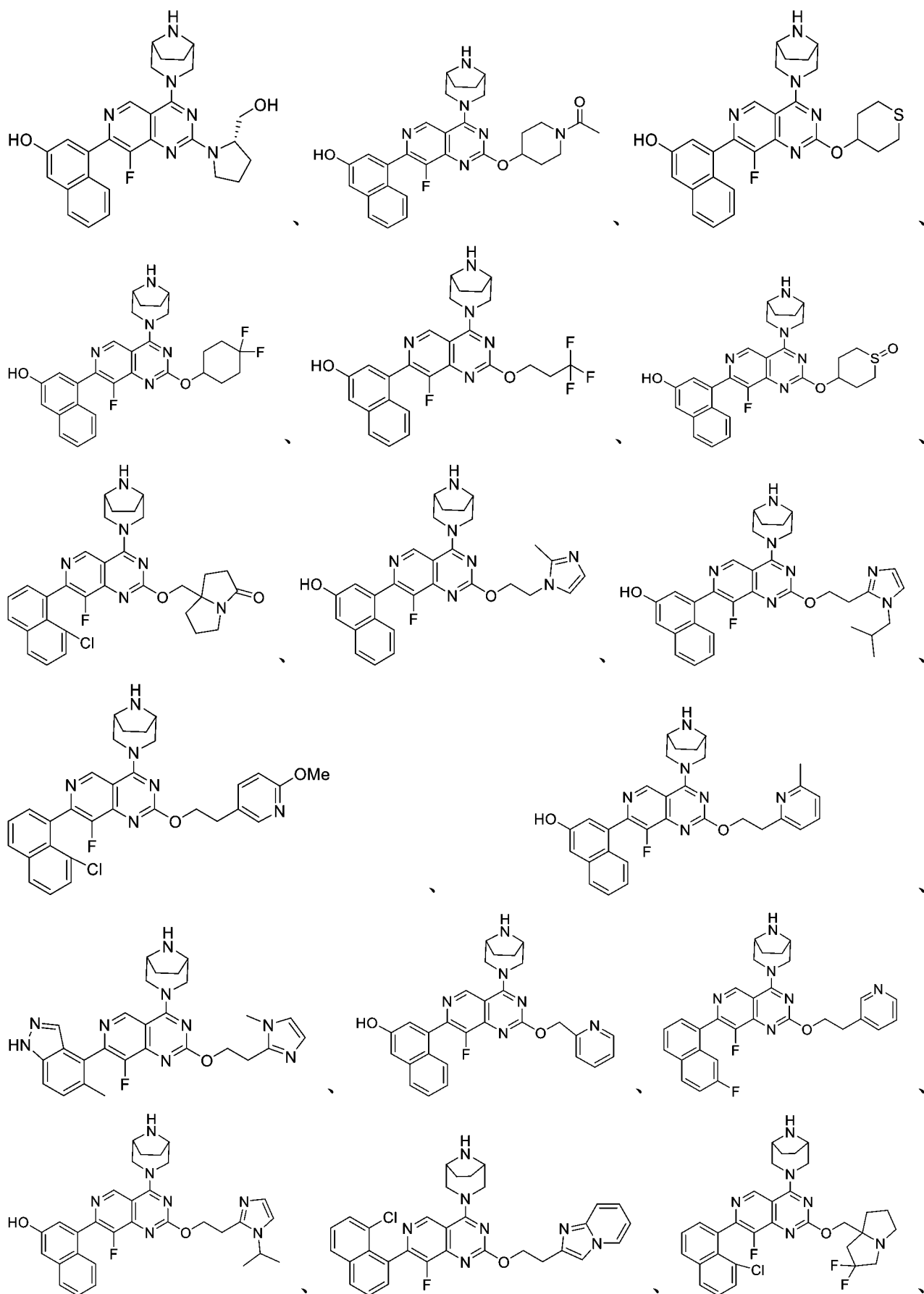


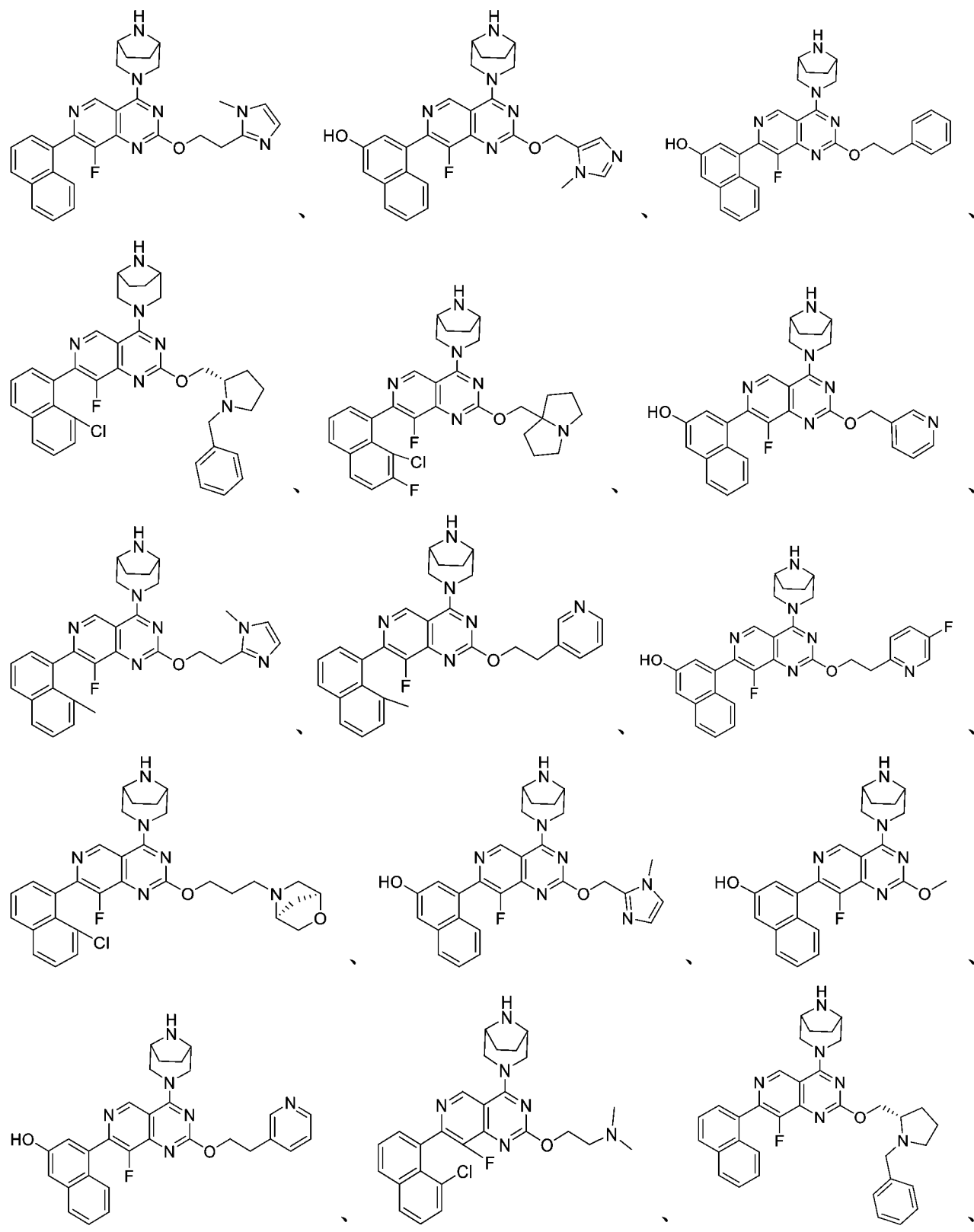


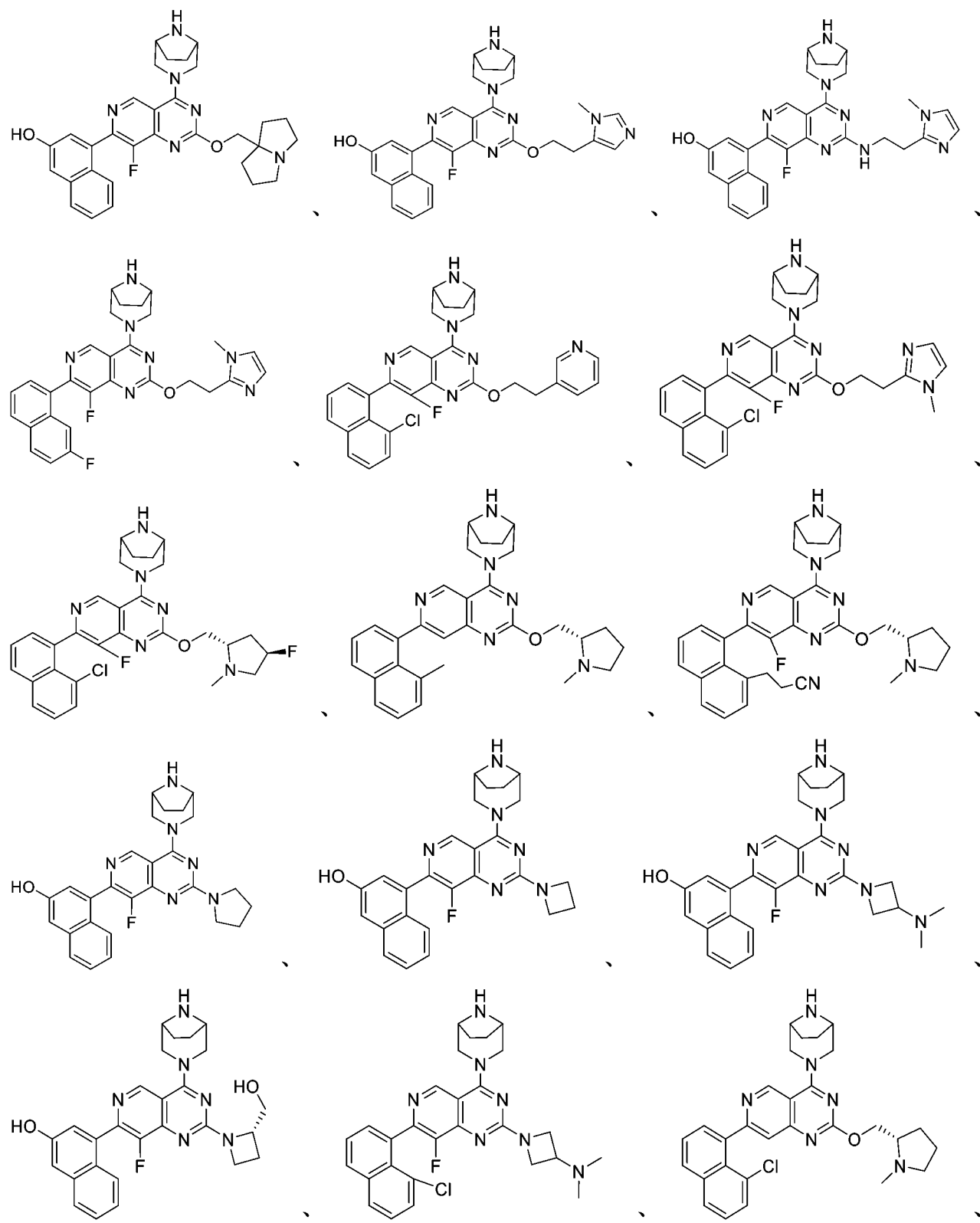


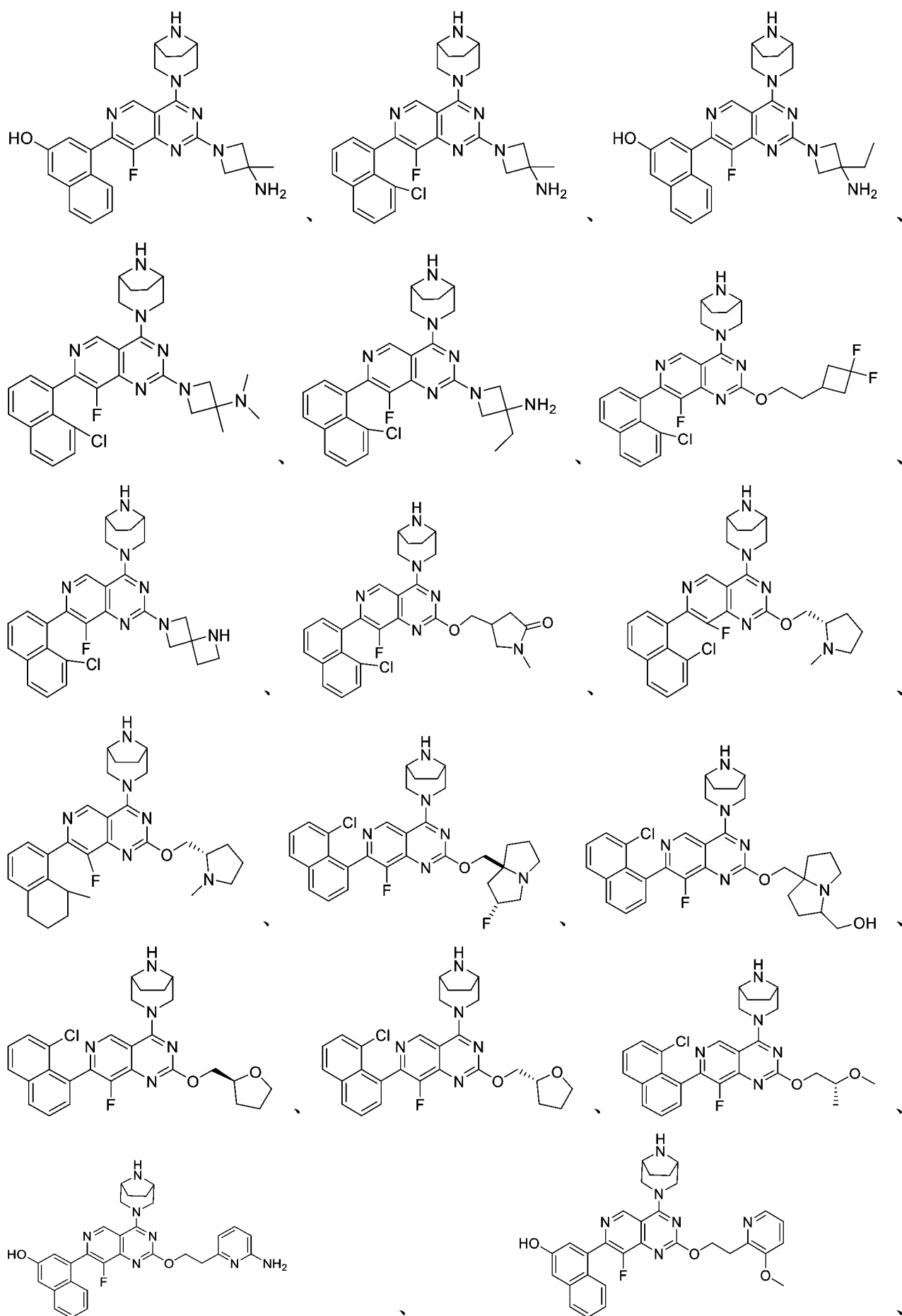


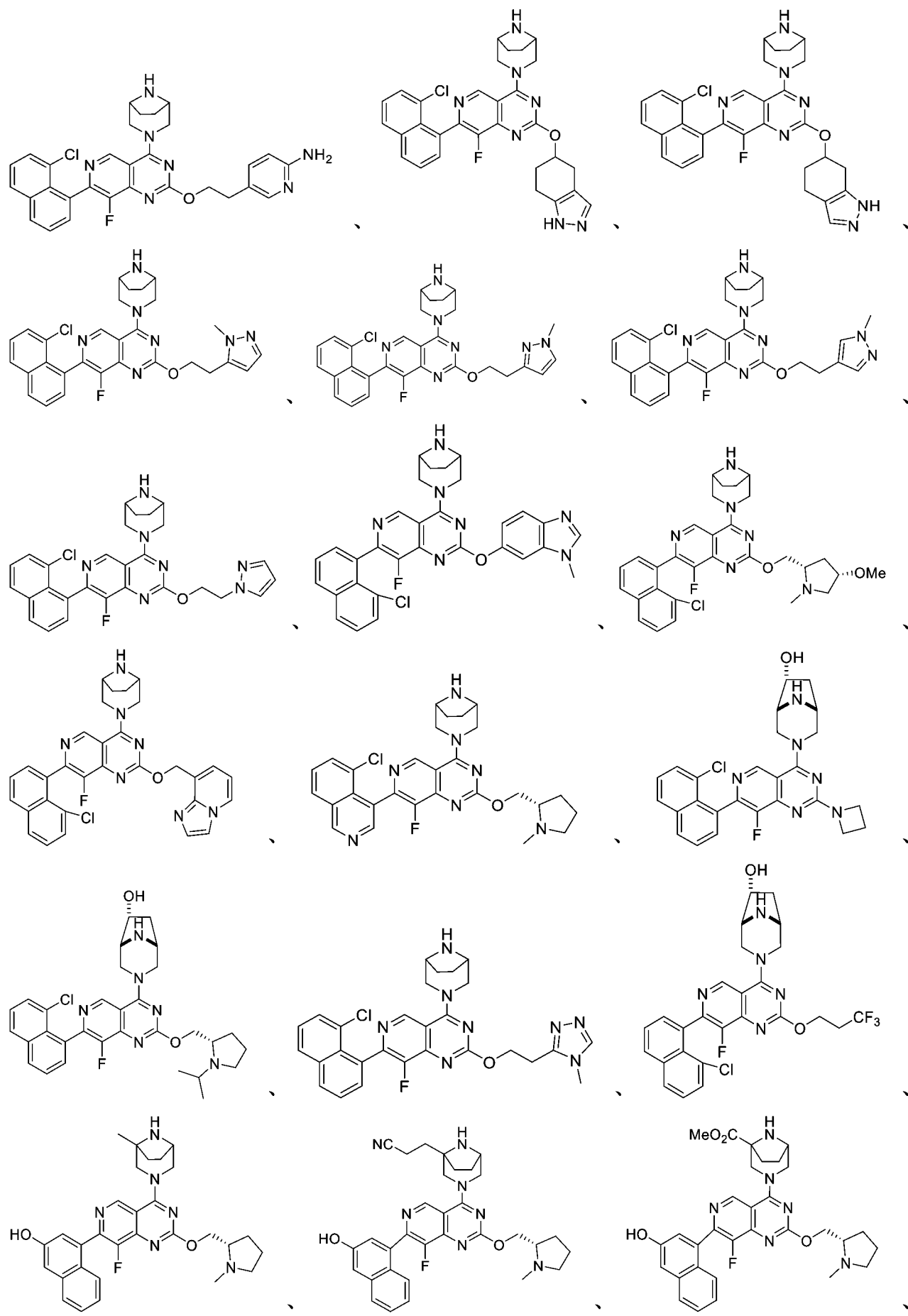


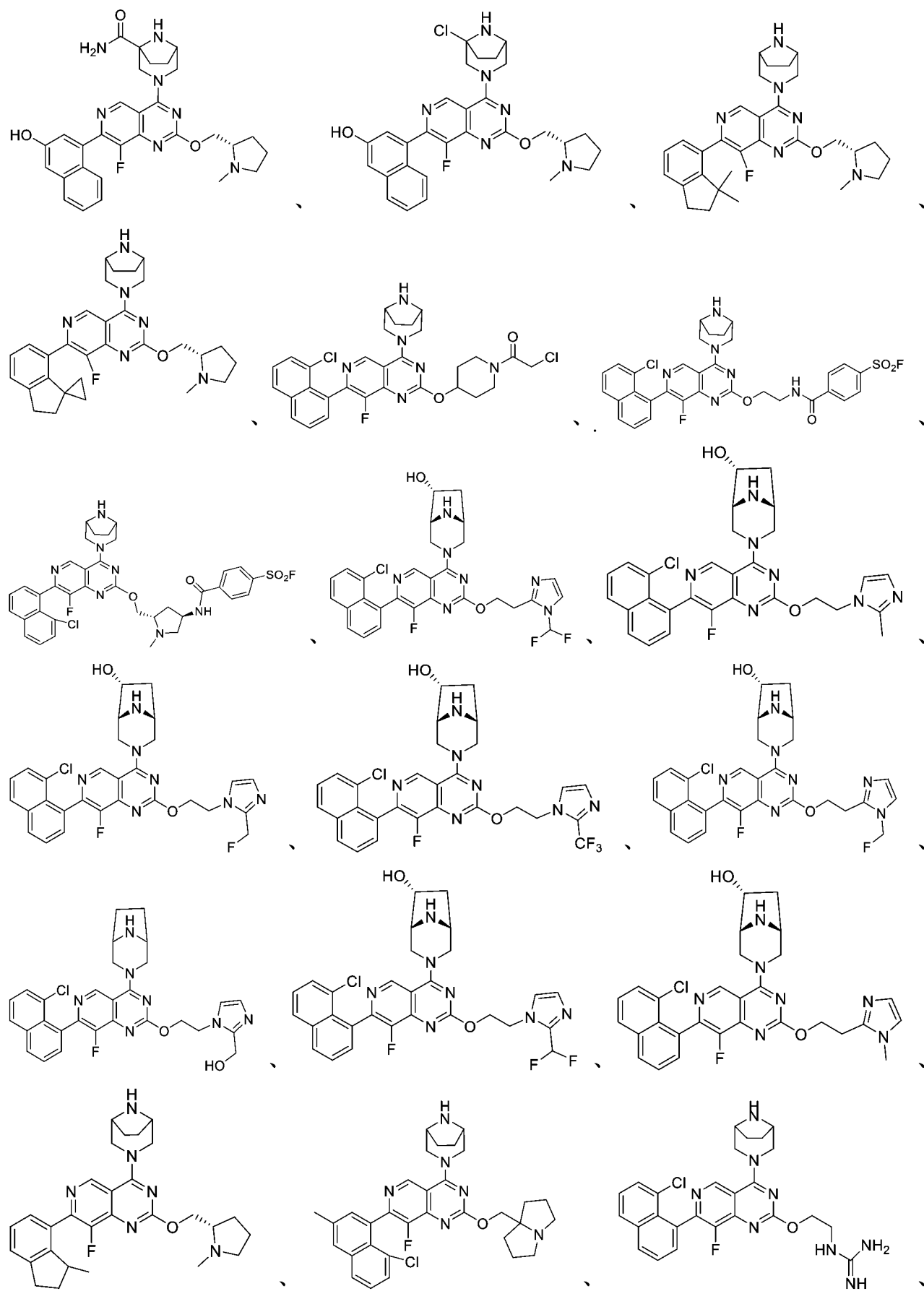


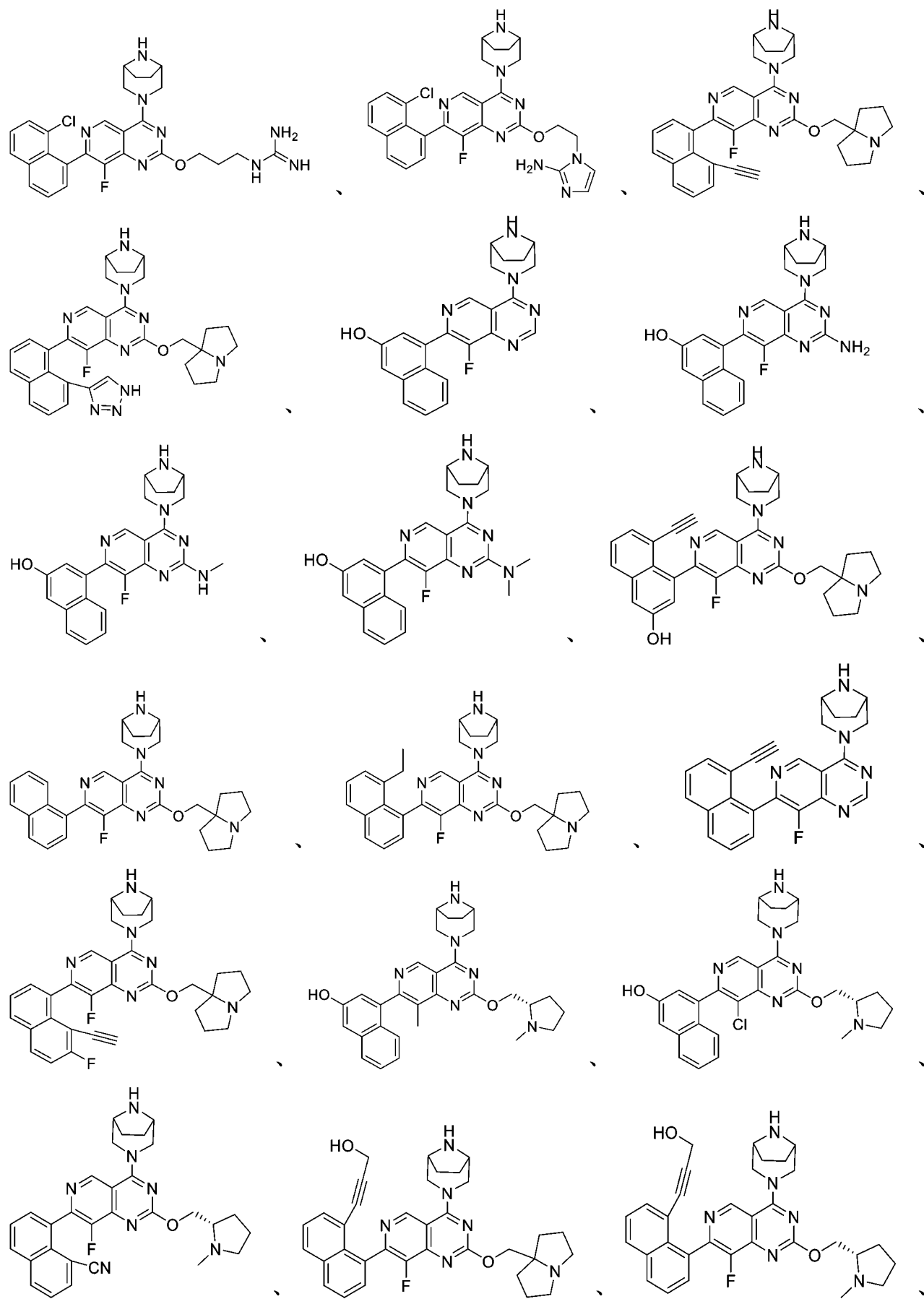


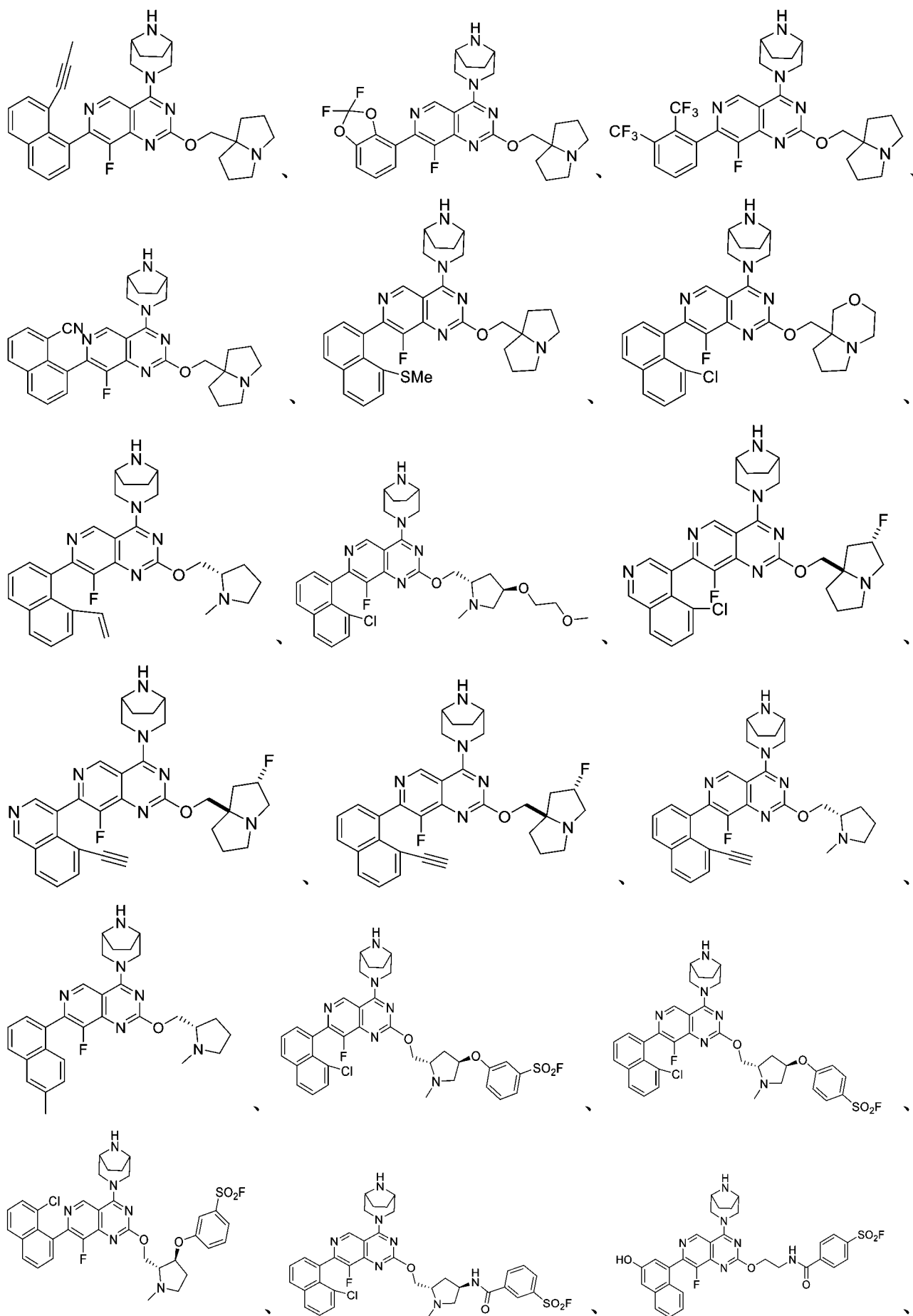


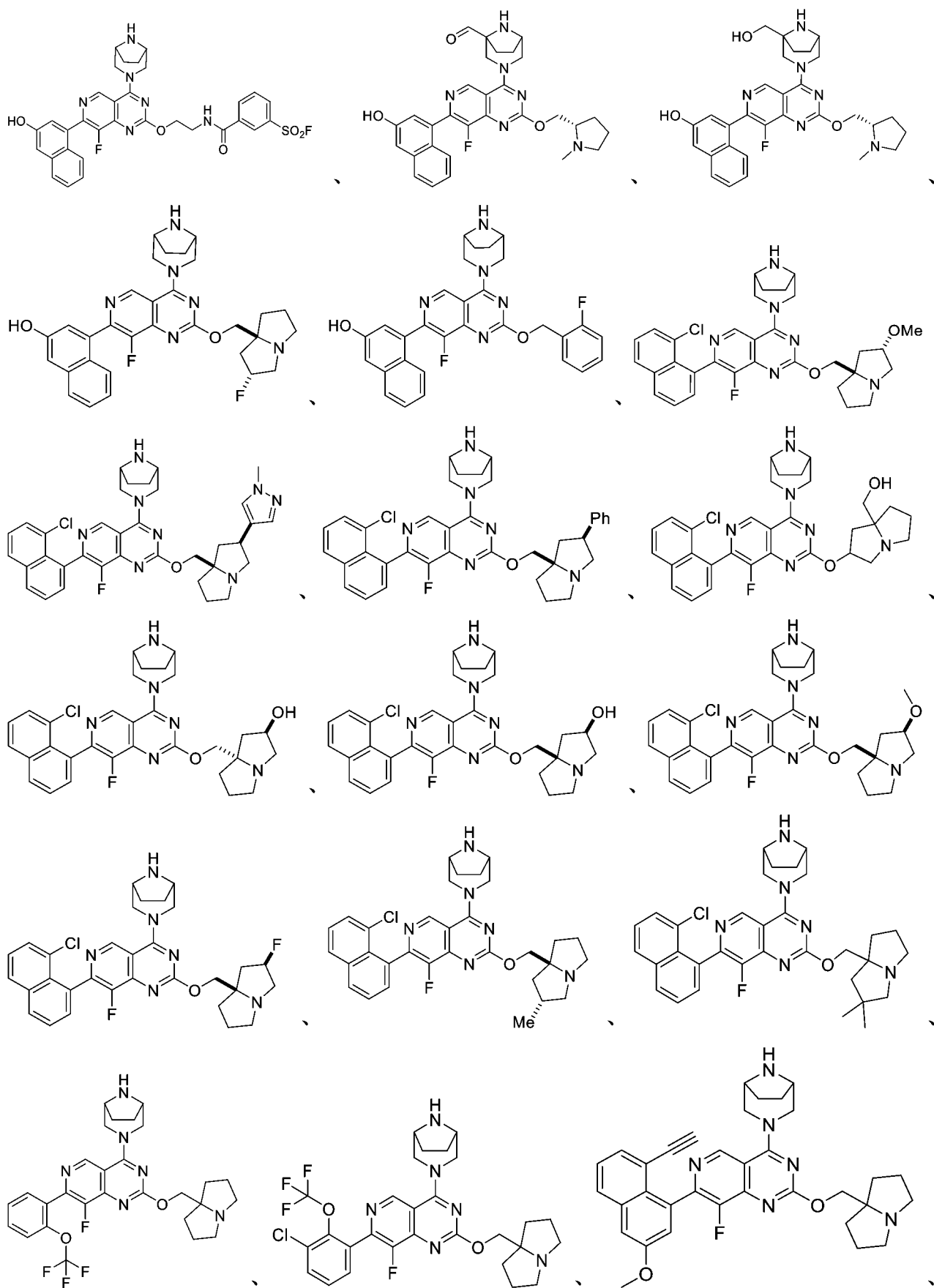


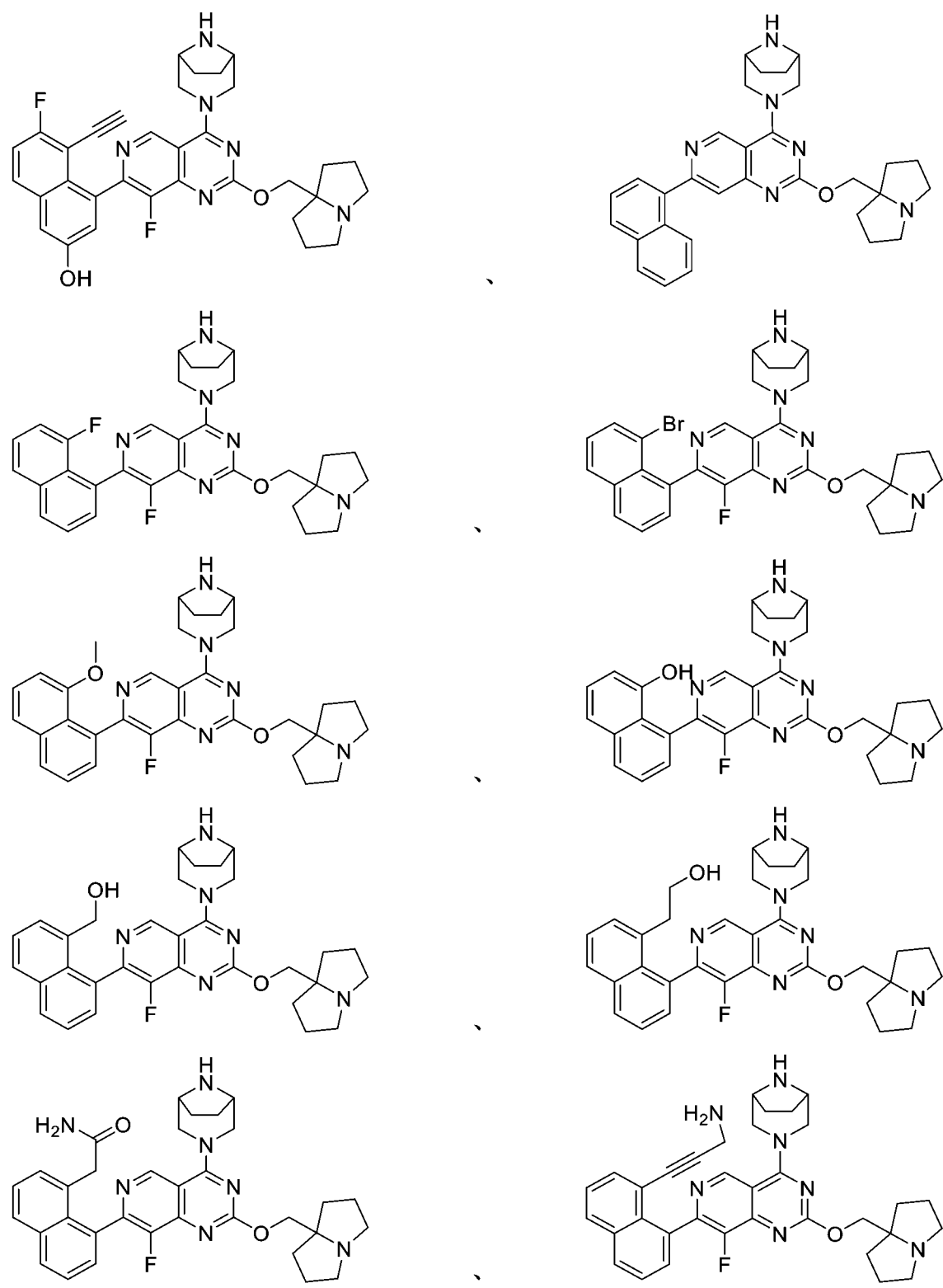


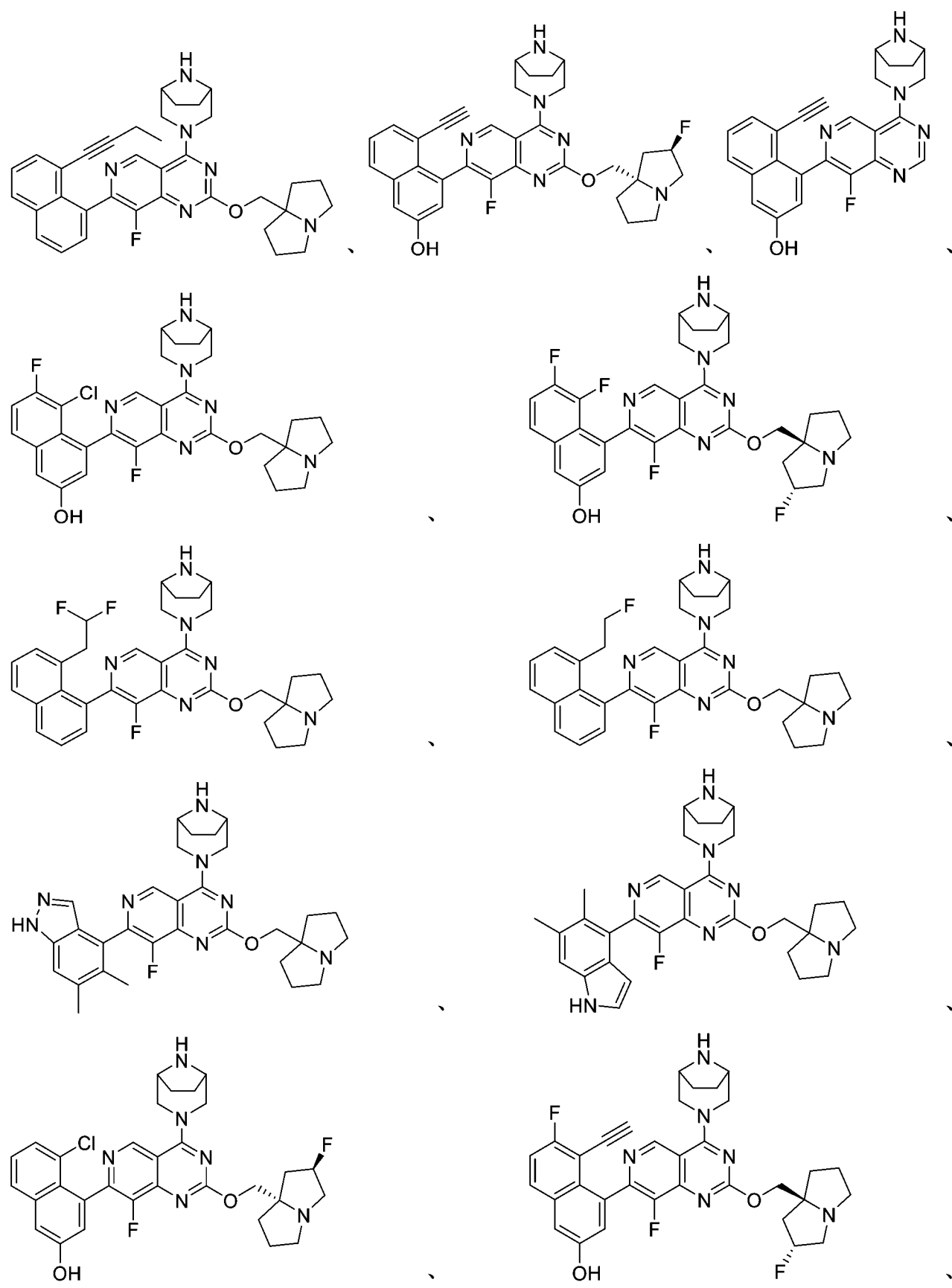


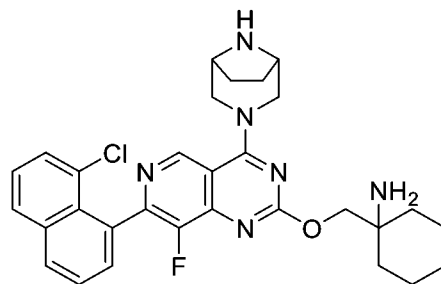
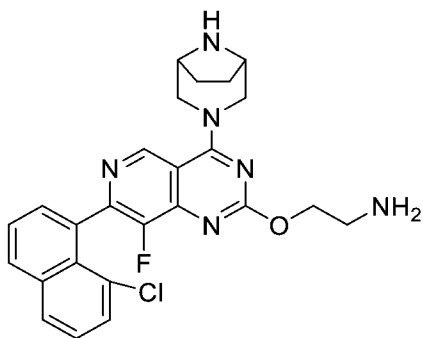
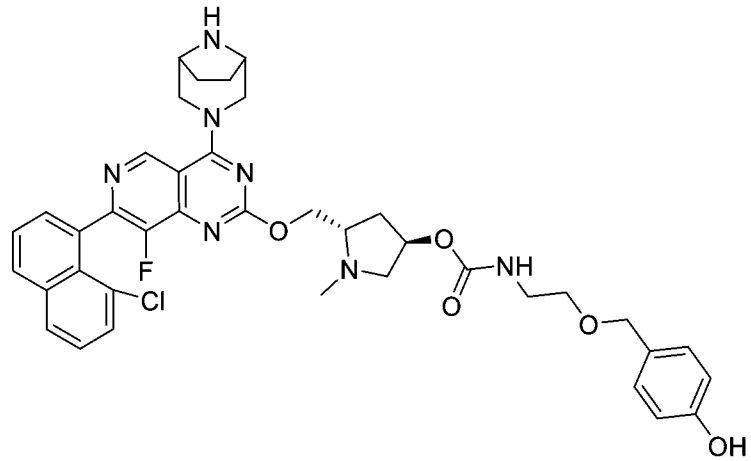
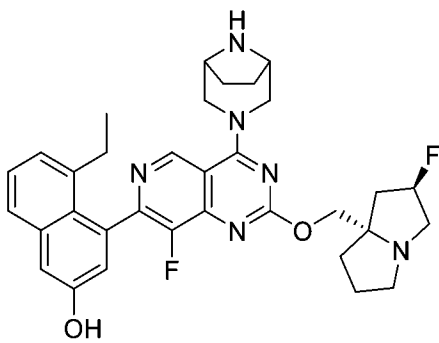
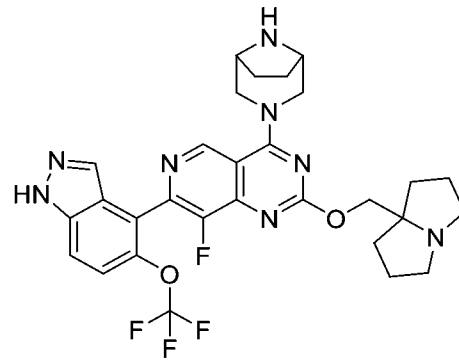
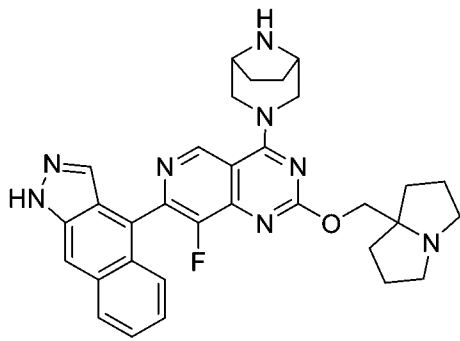
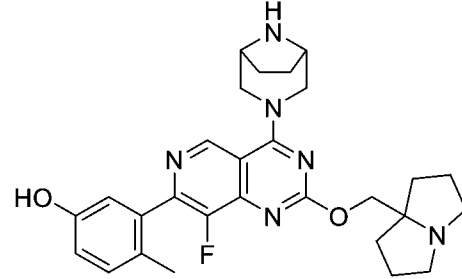
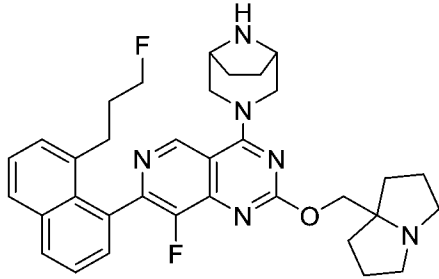
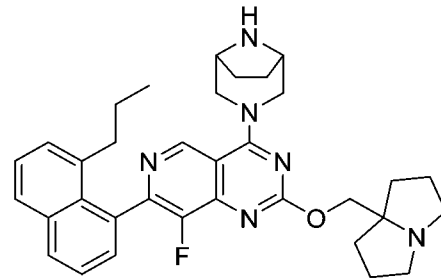
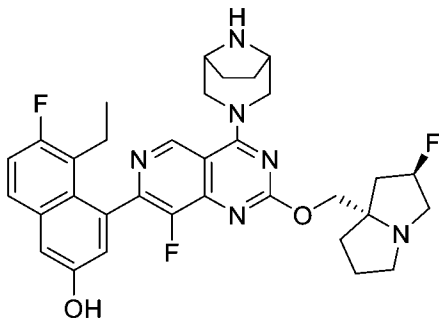


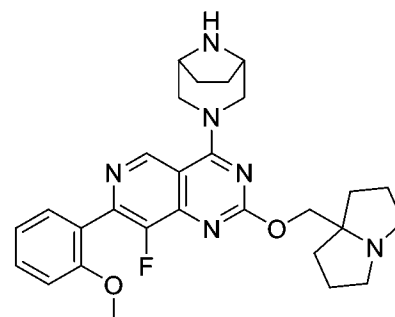
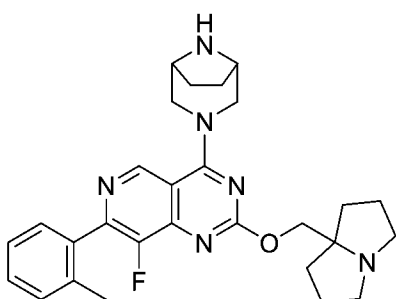
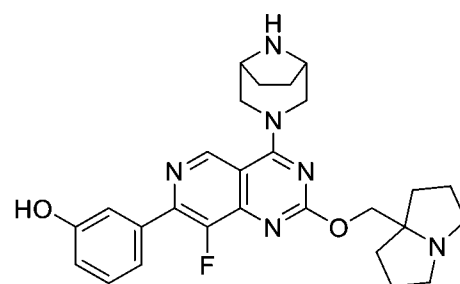
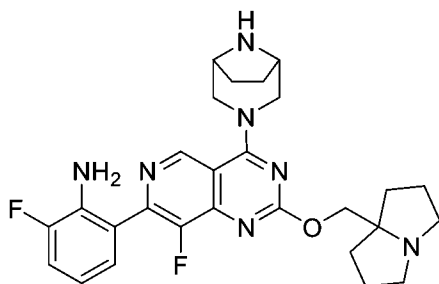
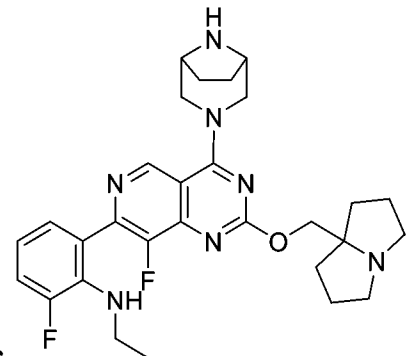
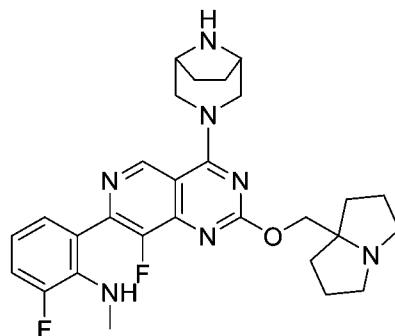
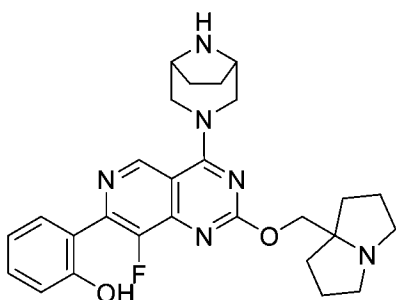
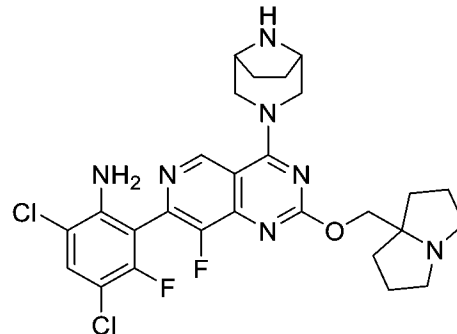
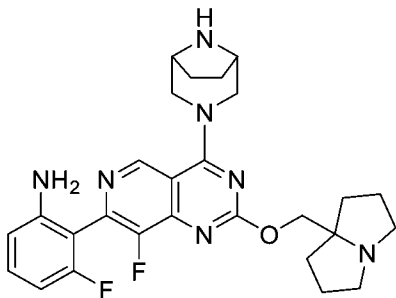
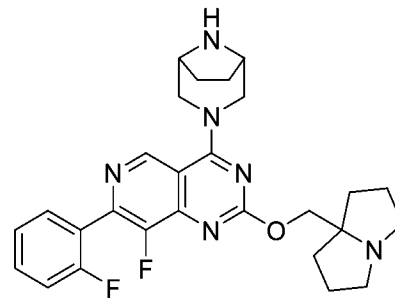
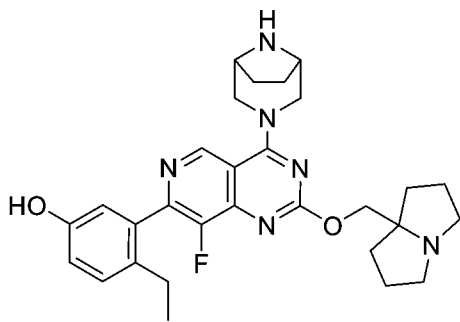


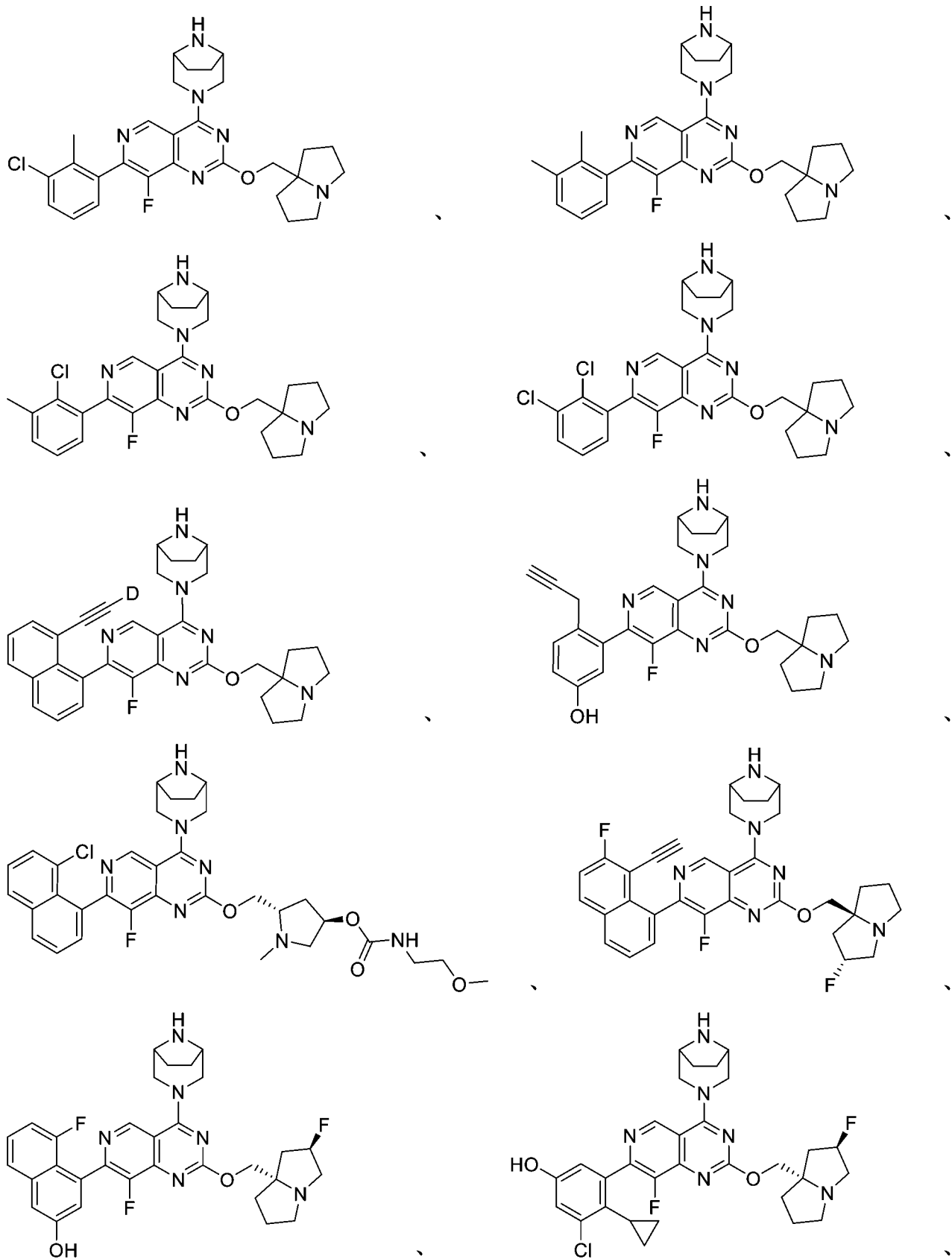


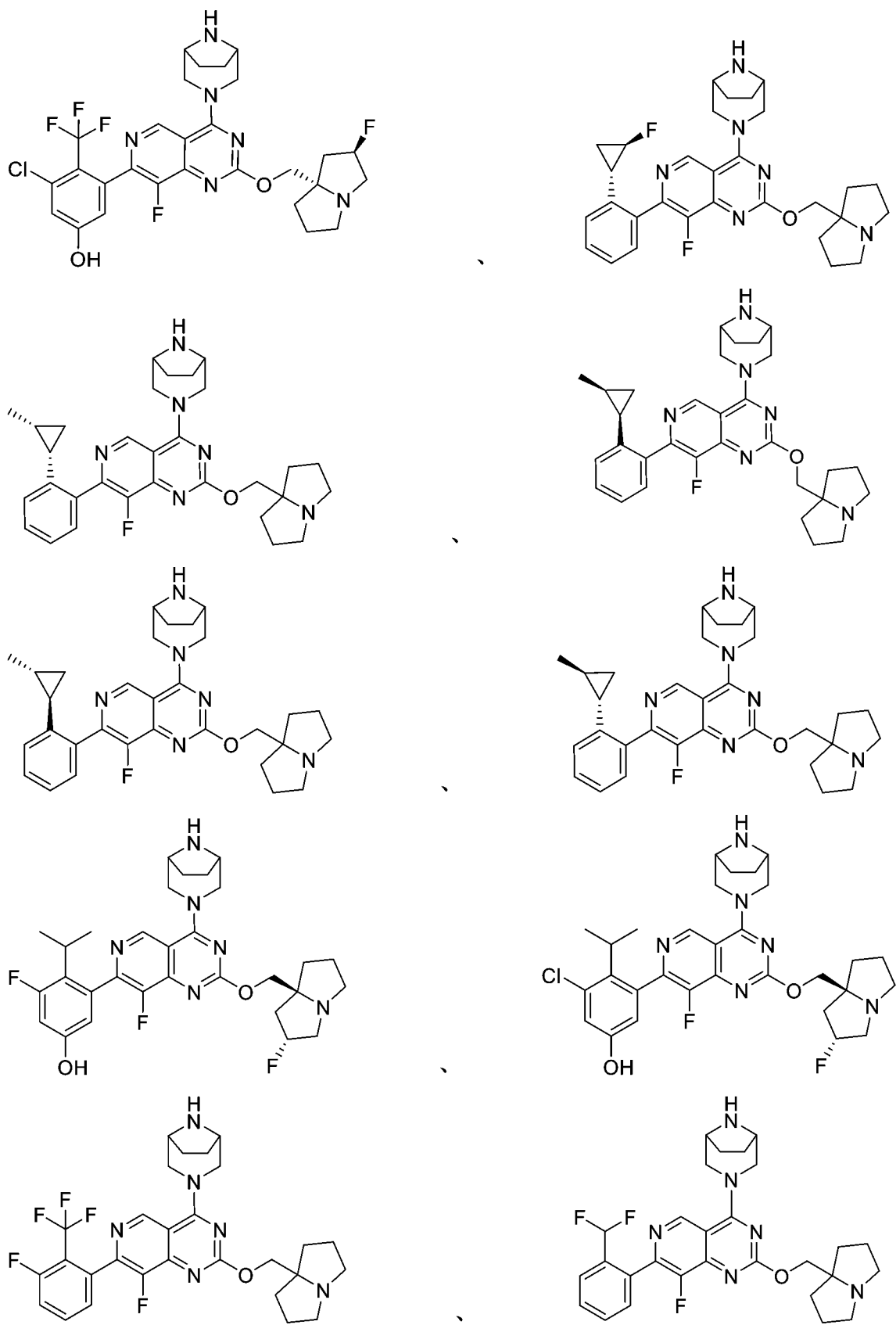


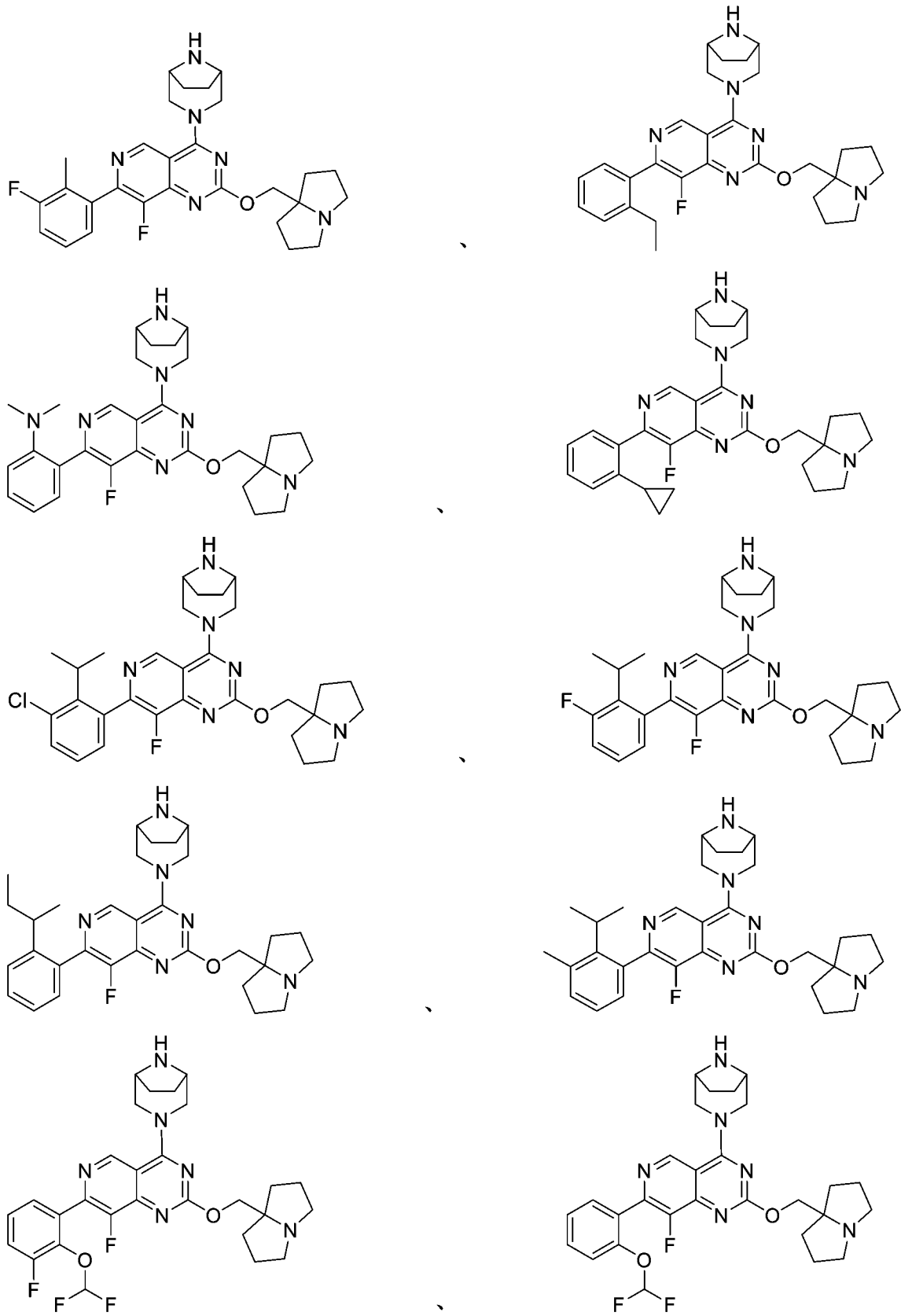


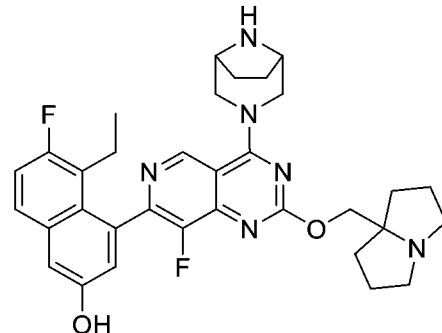
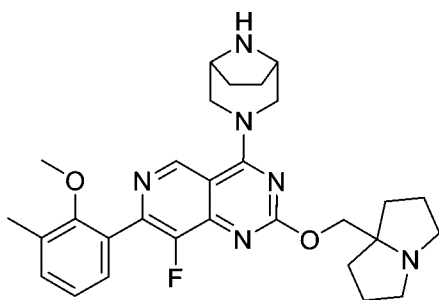
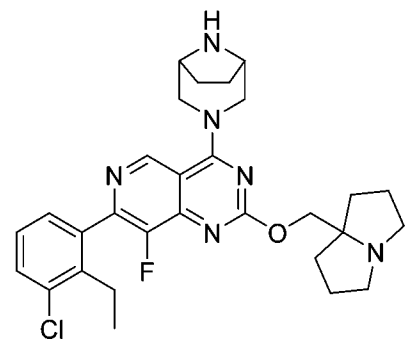
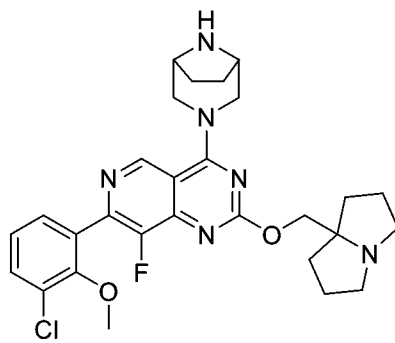
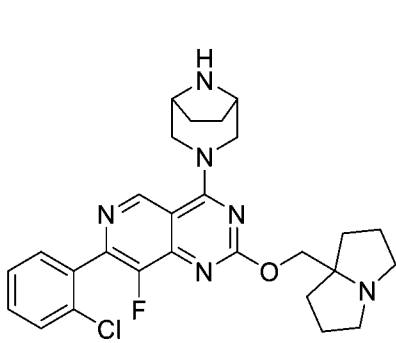
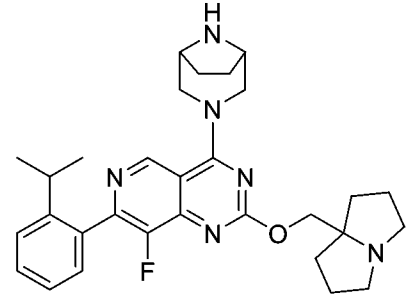
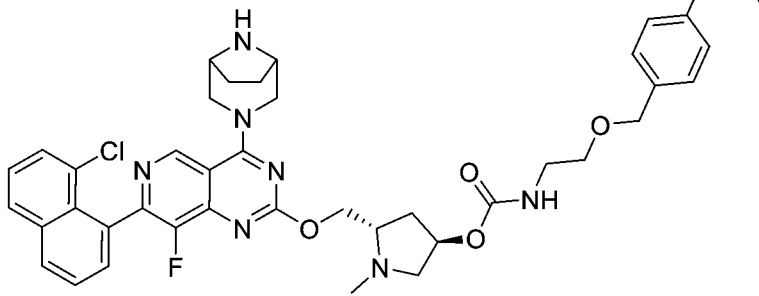
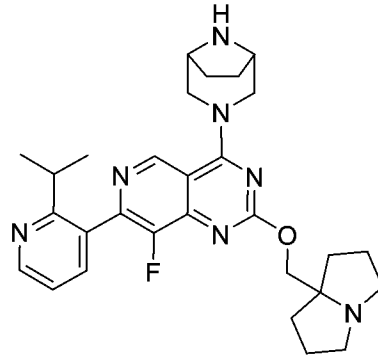
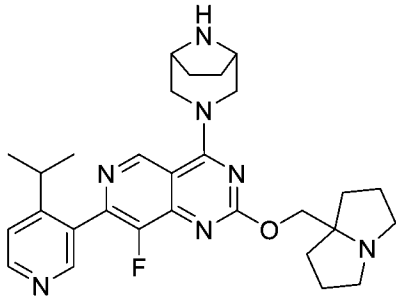
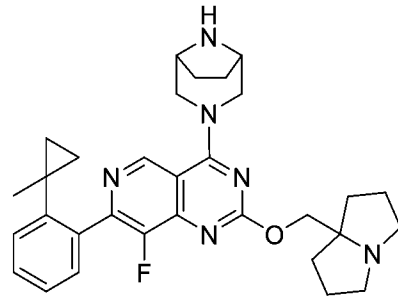
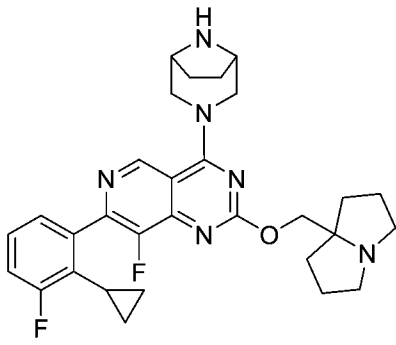


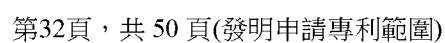


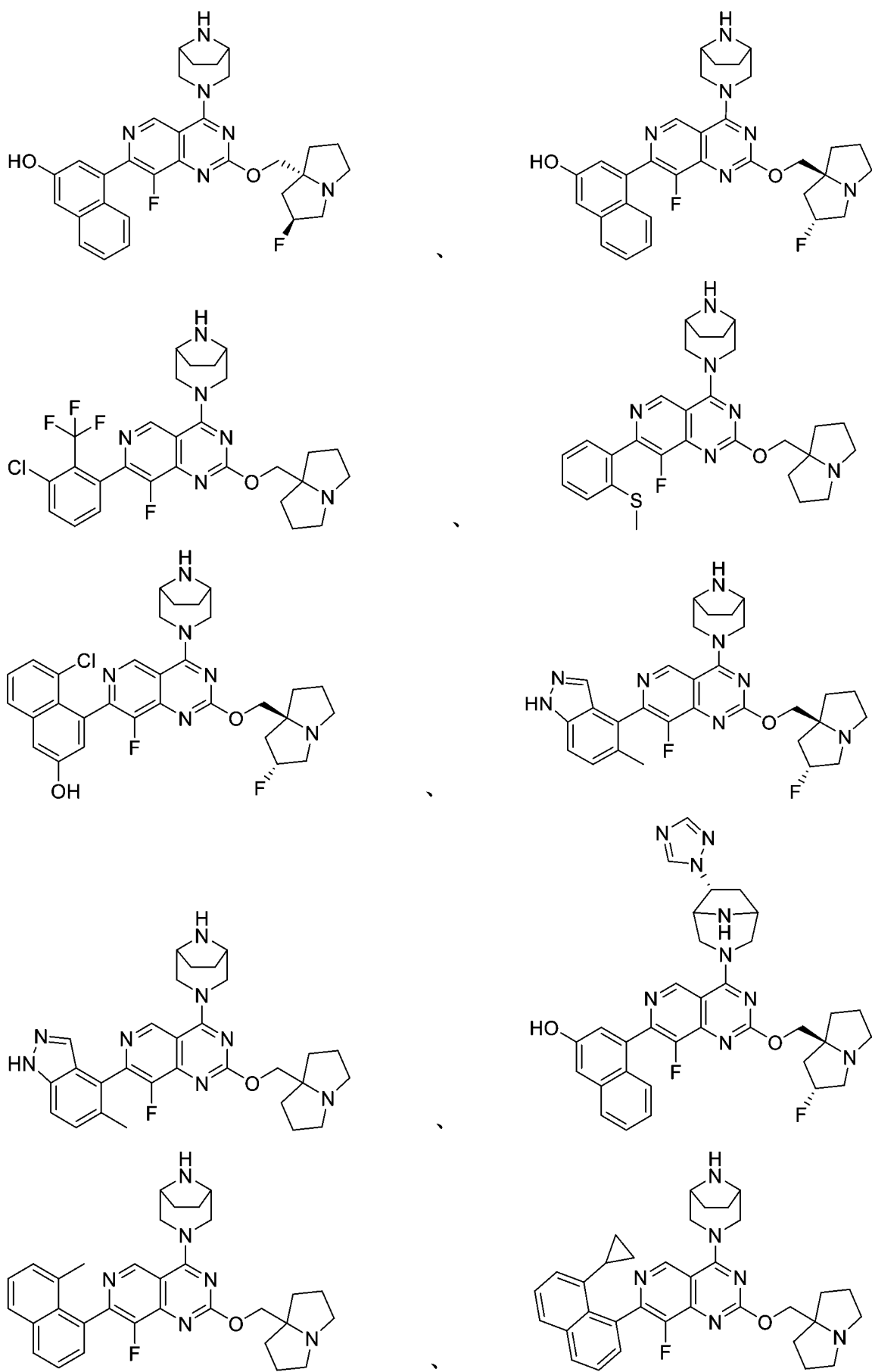


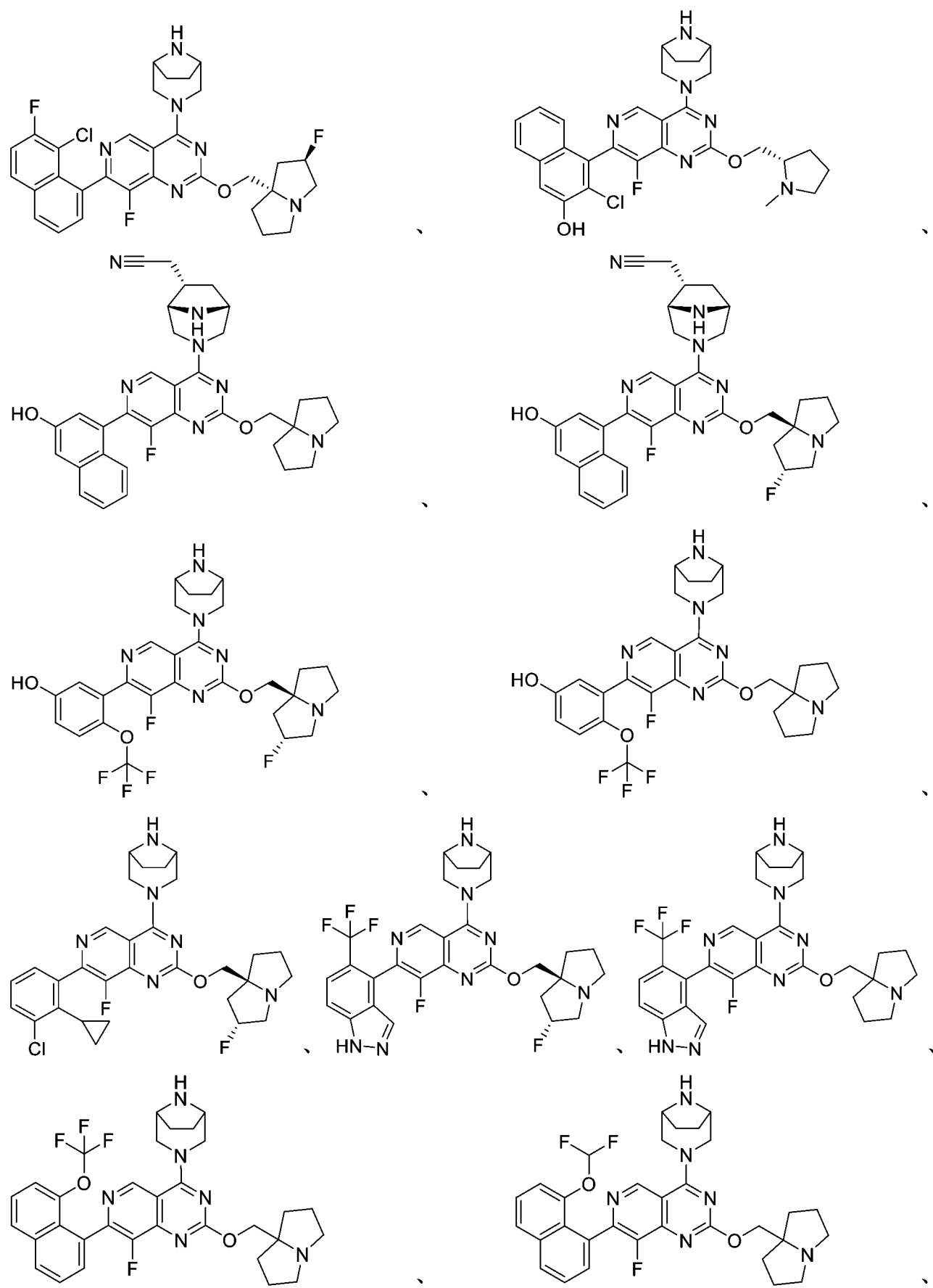


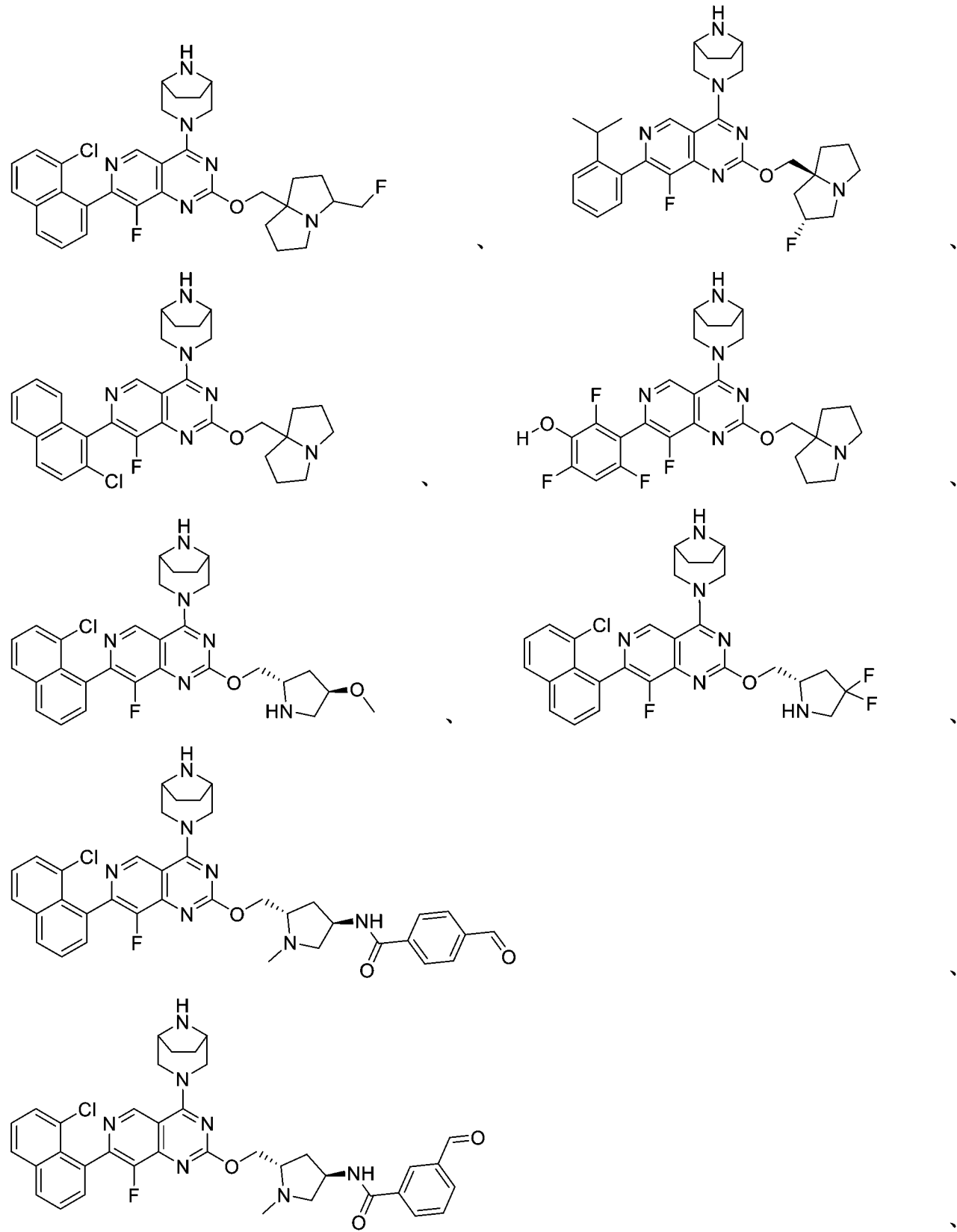


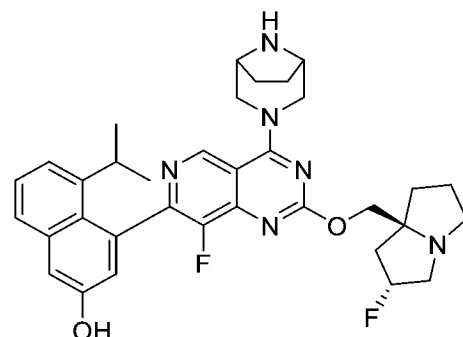
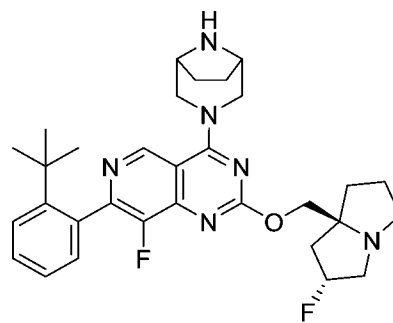
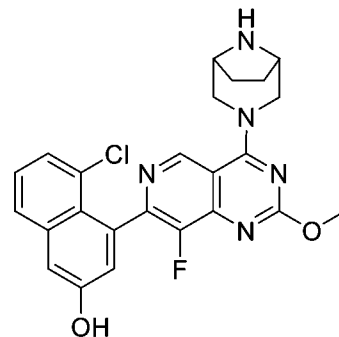
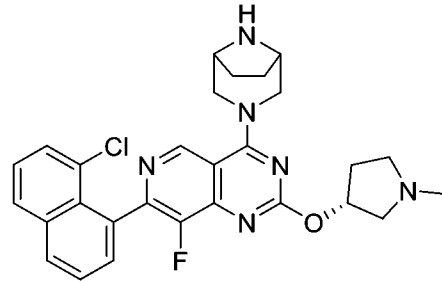
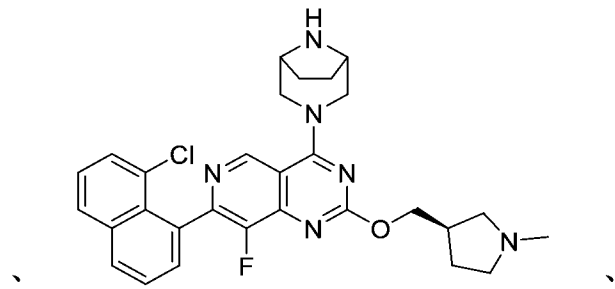




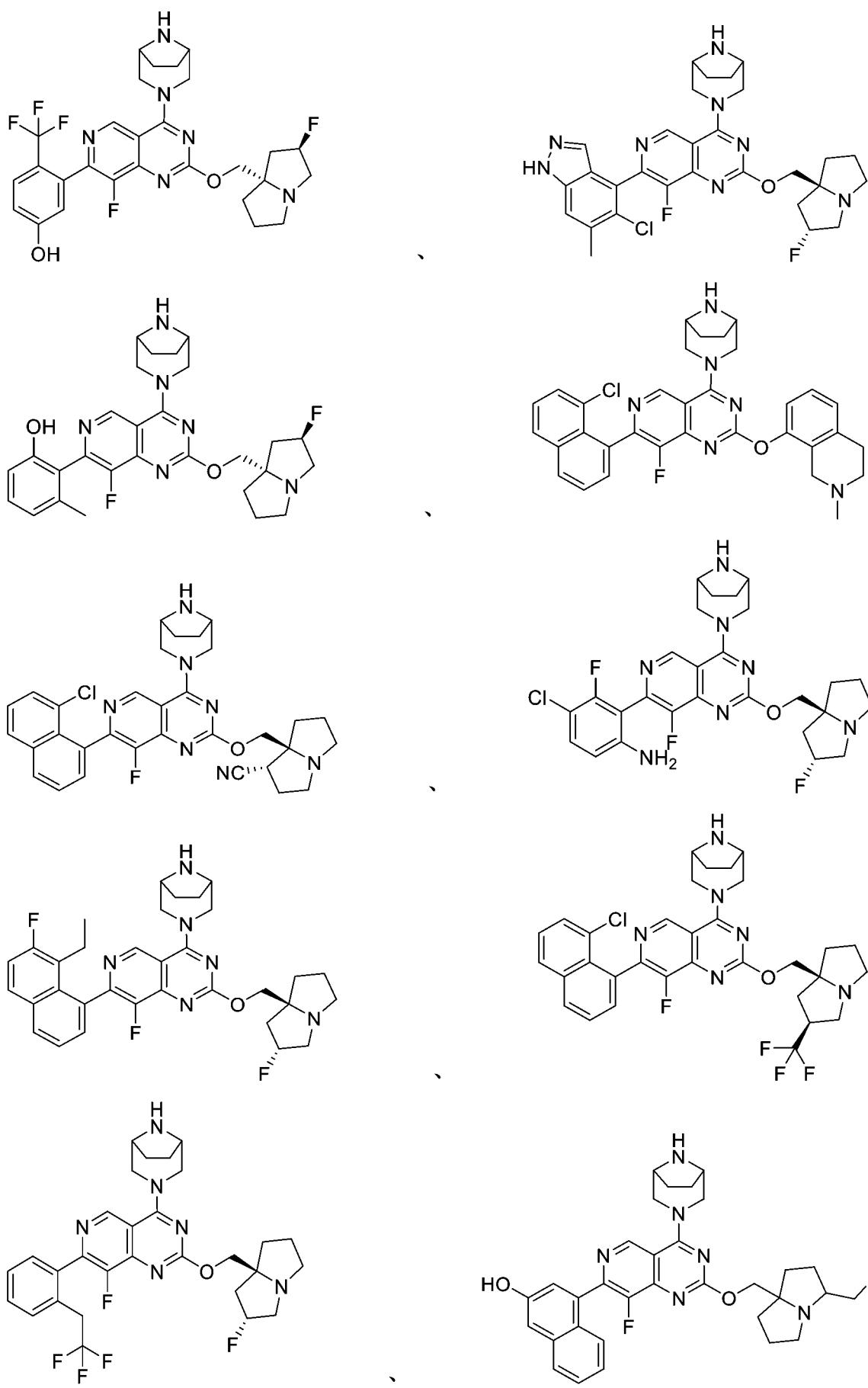


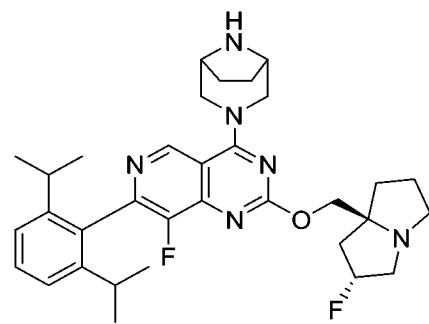


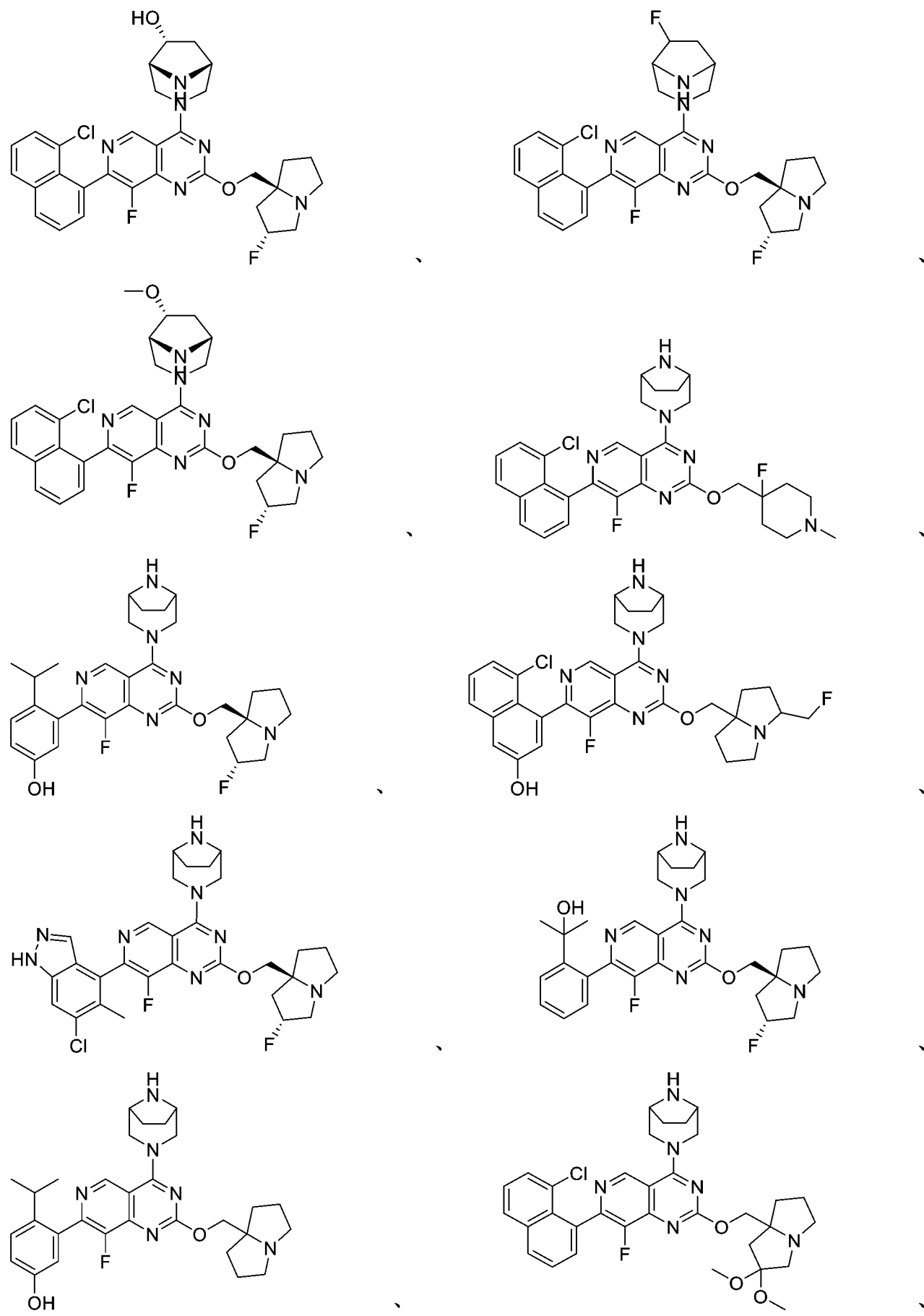


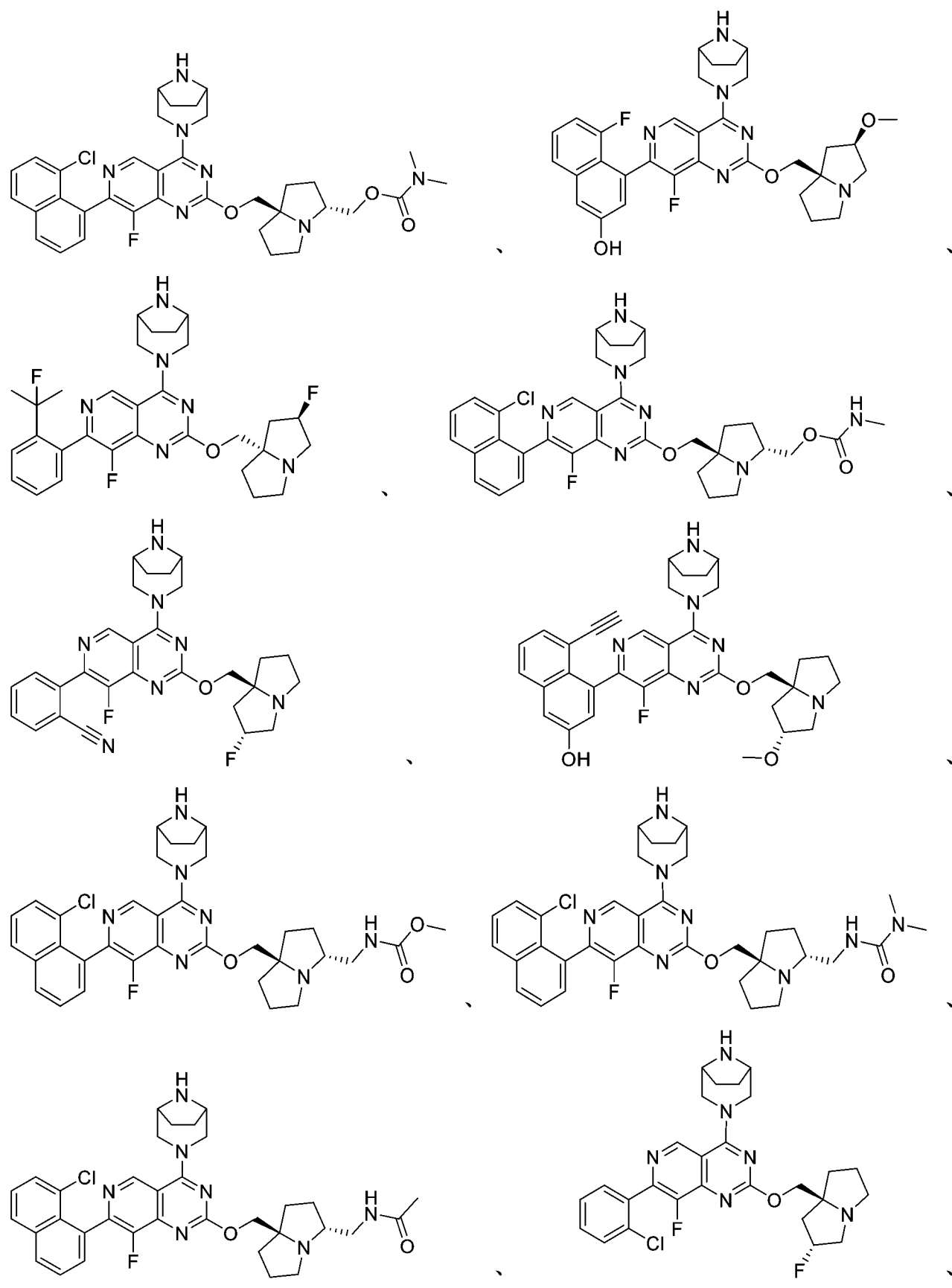


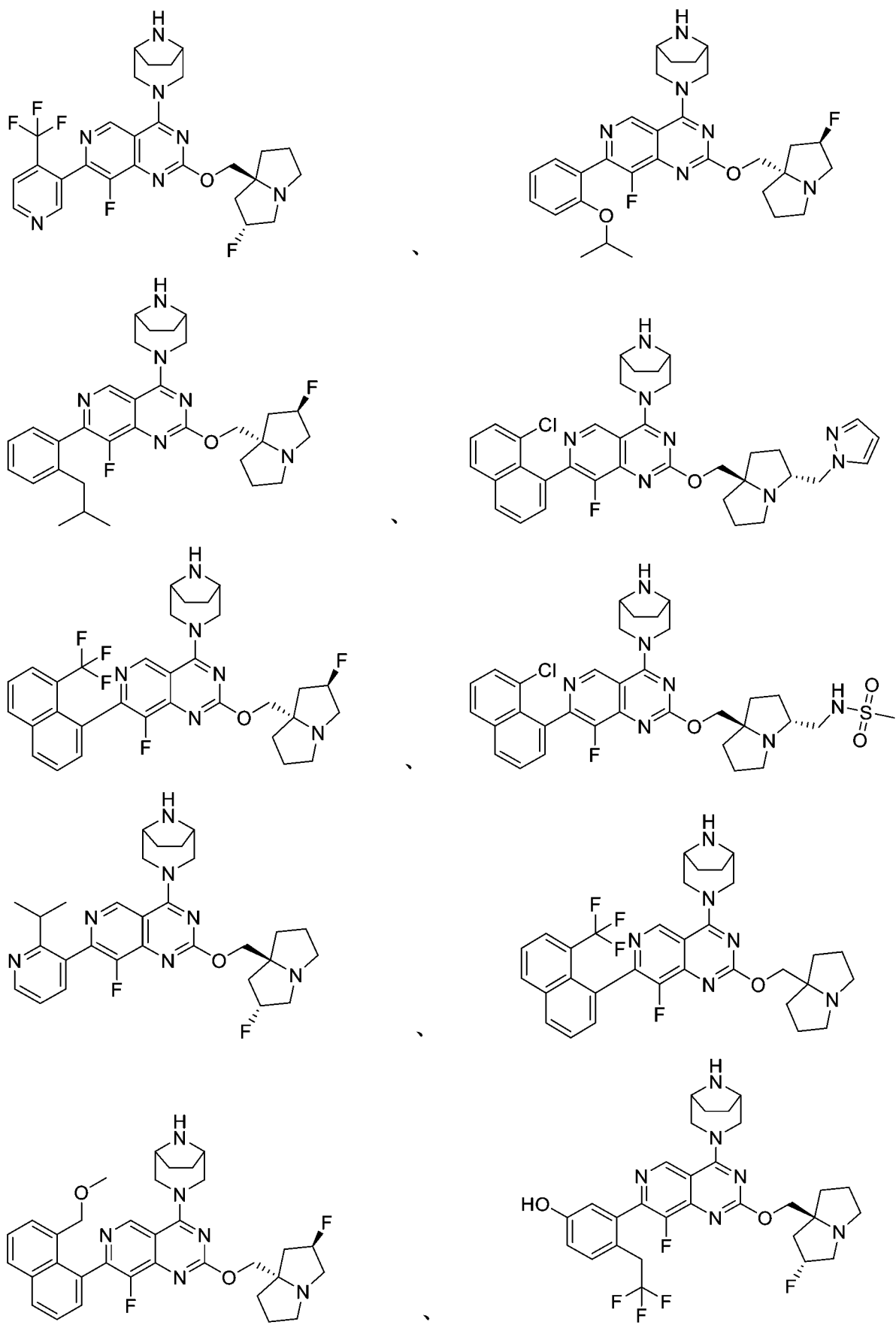


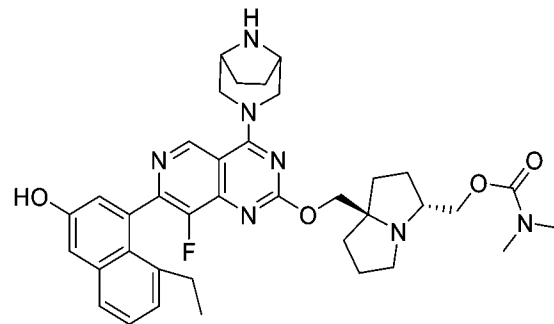
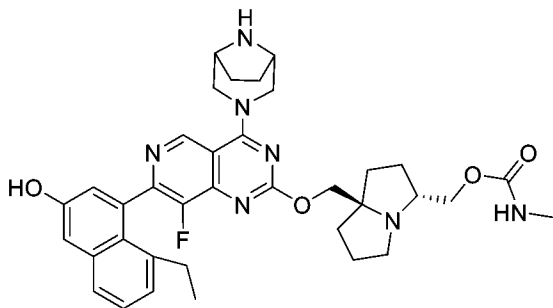
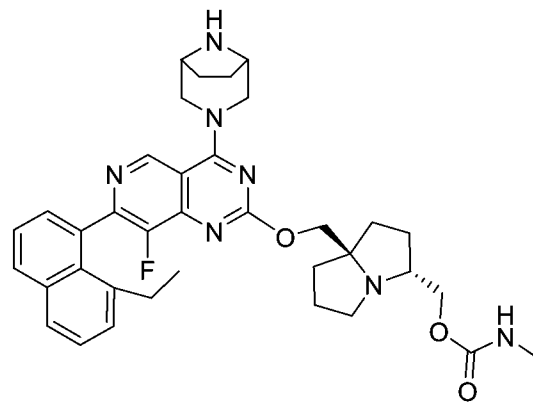
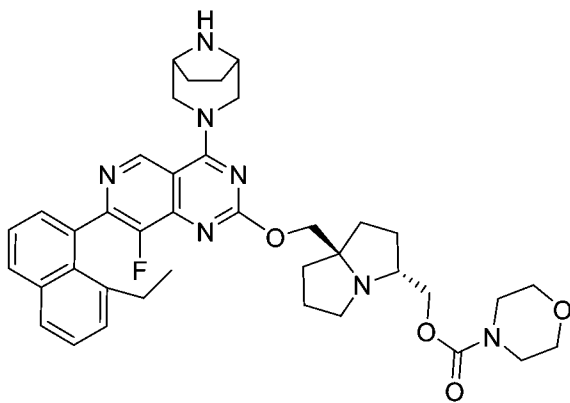
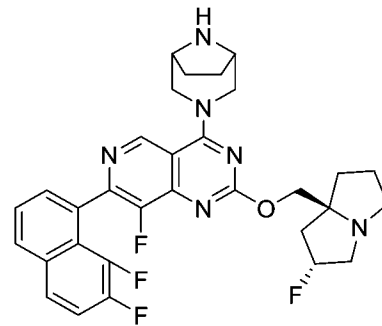
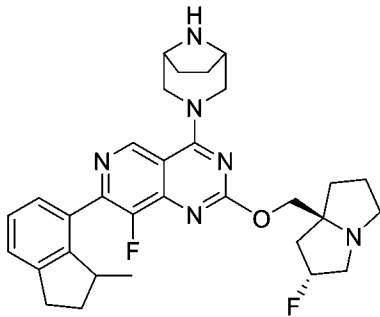
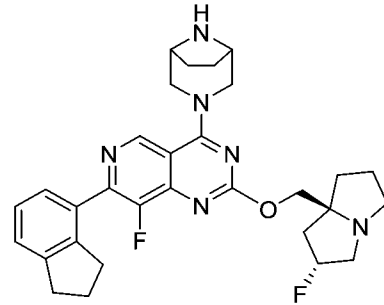
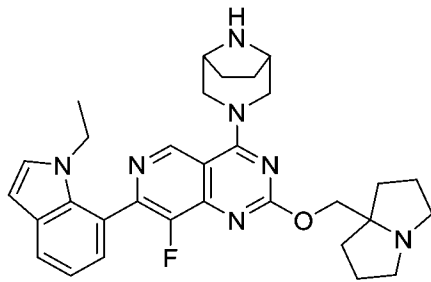
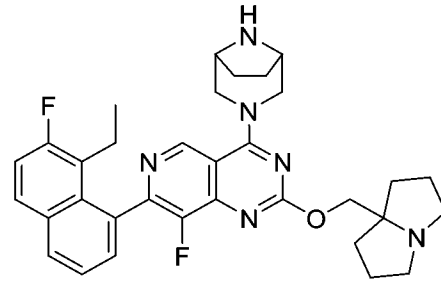
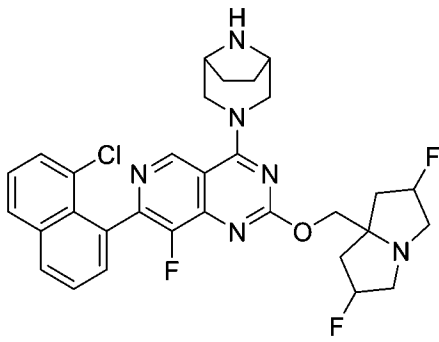


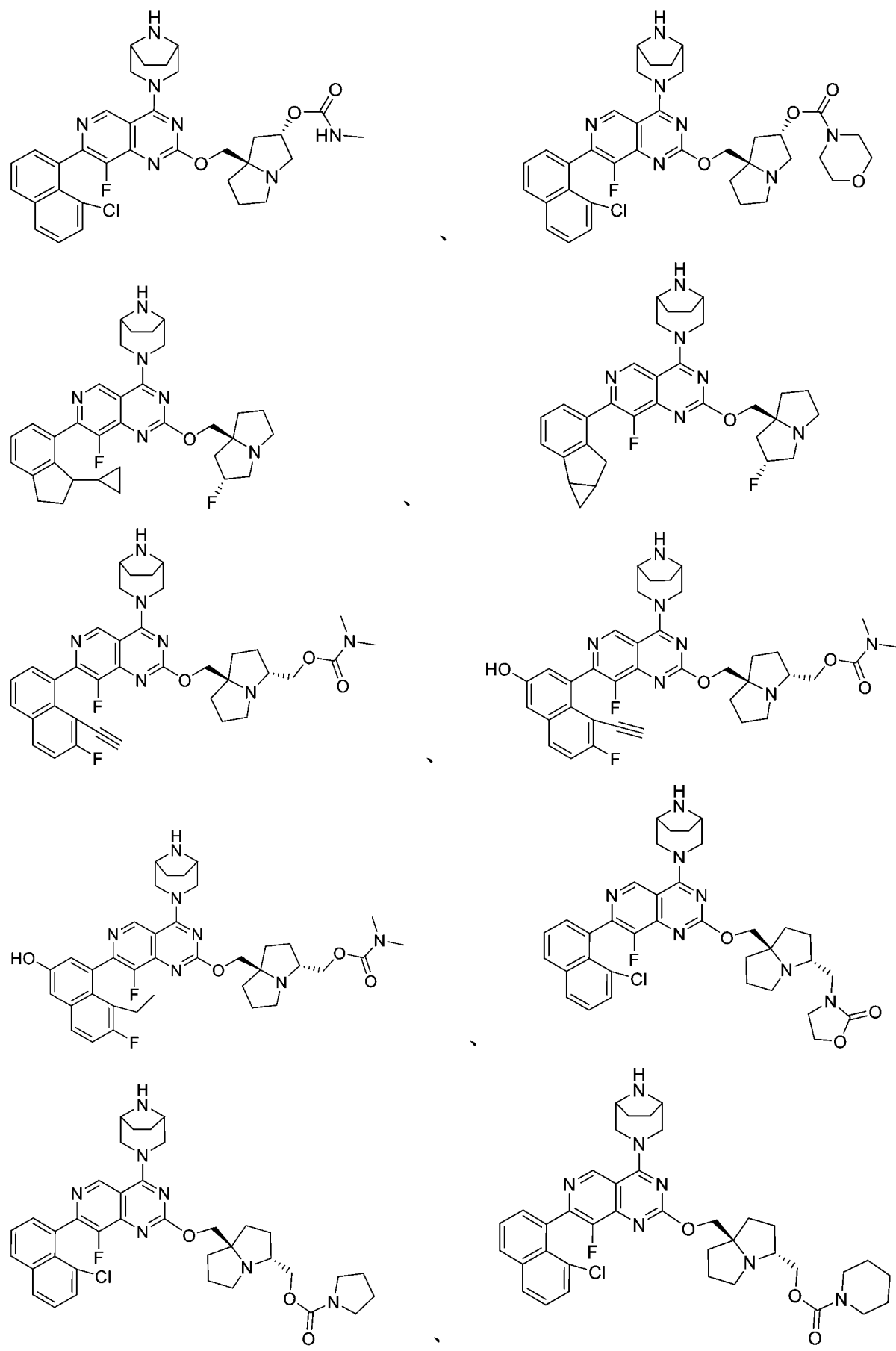


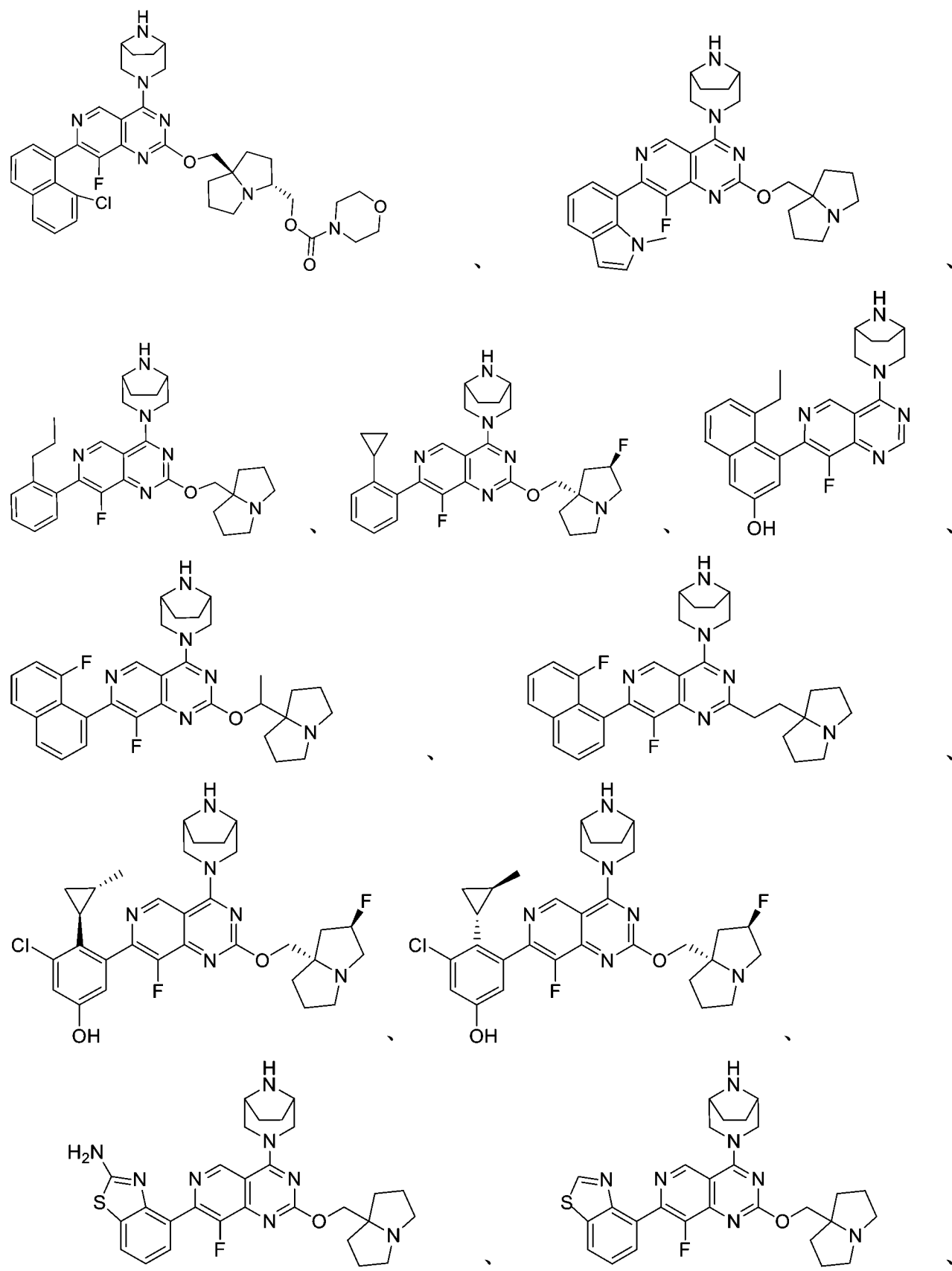


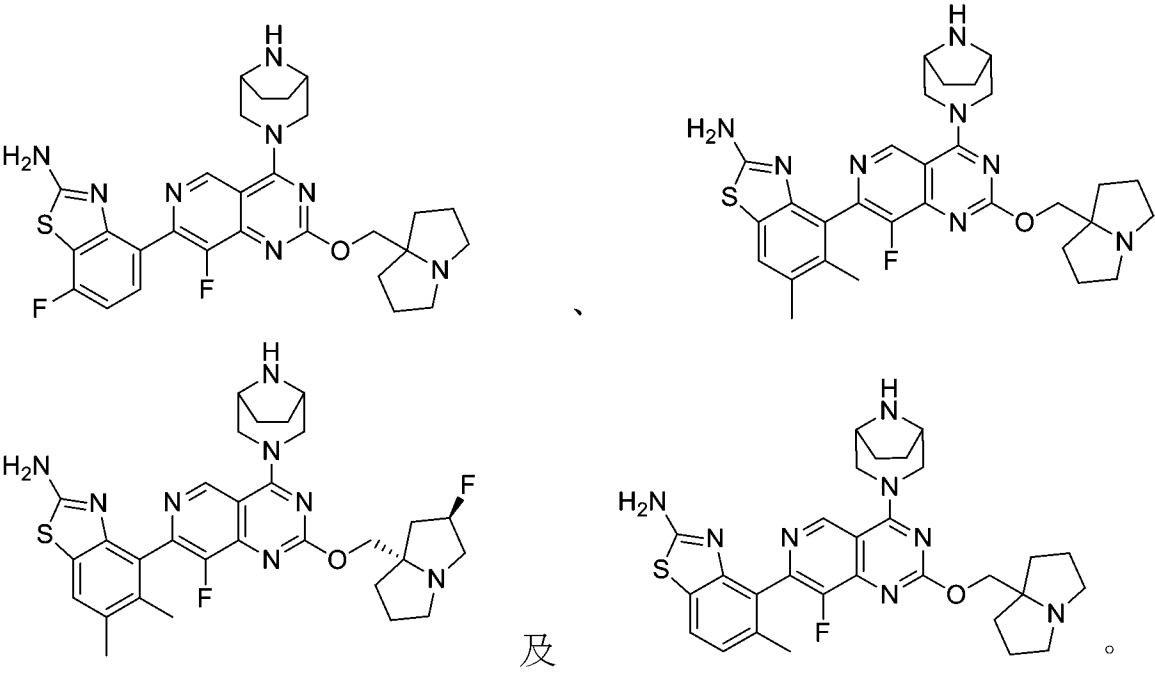




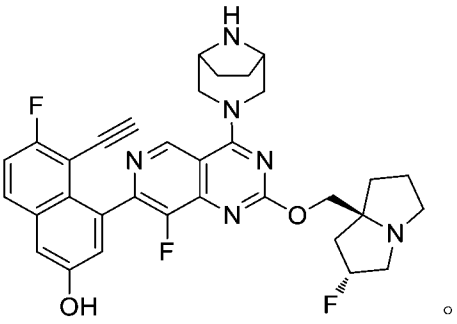




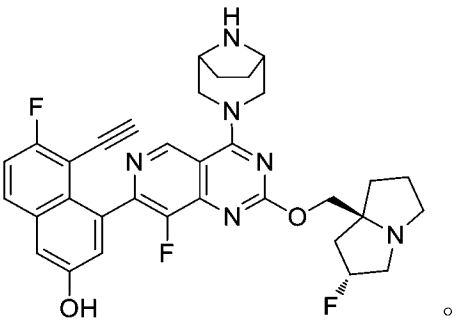




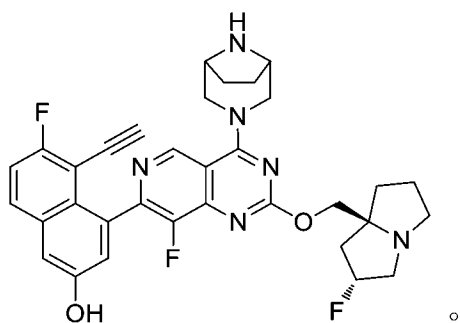
【請求項78】一種具有下列結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，所述結構為：



【請求項79】一種具有下列結構之化合物，所述結構為：



【請求項80】一種具有下列結構之化合物的醫藥學上可接受之鹽，所述結構為：



【請求項81】一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如請求項1至80中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項82】一種有效量之如請求項1至80中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項81之醫藥組成物的用途，其係用於製造醫藥品，該醫藥品係用於抑制細胞中之KRas G12D活性，其中該用途包含使需要抑制KRas G12D活性之細胞與該化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【請求項83】一種治療有效量之如請求項1至80中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項81之醫藥組成物的用途，其係用於製造醫藥品，該醫藥品係用於治療有需要之患者的癌症。

【請求項84】如請求項83之用途，其中該化合物之治療有效量在每天約0.01至100 mg/kg之間。

【請求項85】如請求項83之用途，其中該化合物之治療有效量在每天約0.1至50 mg/kg之間。

【請求項86】如請求項83之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：心臟：選自由血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤和脂肪肉瘤組成之群的肉瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；

肺：選自由鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞和腺癌組成之群的支氣管癌、肺泡癌瘤、細支氣管癌瘤、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤錯構瘤和間皮瘤；

胃腸道：選自由鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤和淋巴瘤組成之群的食道癌、

選自由癌瘤、淋巴瘤和平滑肌肉瘤組成之群的胃癌、選自由導管腺癌、胰島素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤（carcinoid tumor）和血管活性腸肽瘤組成之群的胰臟癌、選自由腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤和纖維瘤組成之群的小腸癌、選自由腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤的平滑肌瘤組成之群的大腸癌；

泌尿生殖道：選自由腺癌、威爾姆氏瘤（Wilm's tumor）、腎胚細胞瘤和淋巴瘤組成之群的腎臟癌、選自由鱗狀細胞癌、移行細胞癌和腺癌組成之群的膀胱及尿道癌、選自由腺癌和肉瘤組成之群的前列腺癌、選自由精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌瘤、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤和脂肪瘤組成之群的睪丸癌；

肝：選自由肝細胞癌瘤、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤和血管瘤組成之群的肝細胞瘤；

膽道：膽囊癌瘤、壺腹癌瘤和膽管癌瘤；

骨骼：骨原性肉瘤、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤（Ewing's sarcoma）、惡性淋巴瘤、網狀細胞肉瘤、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤（osteochondroma）、骨軟骨外生骨疣、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞腫瘤；

神經系統：選自由骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤和畸形性骨炎組成之群的頭骨癌、選自由腦膜瘤、脊膜肉瘤和神經膠瘤病組成之群的腦膜癌、選自由星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤、松果體瘤、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤、脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤和肉瘤組成之群的腦癌；

婦科：選自由子宮內膜癌瘤、漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類的癌瘤、粒層泡膜細胞瘤（granulosa-thecal cell tumor）、塞特利氏-雷迪格細胞瘤（Sertoli-

Leydig cell tumor)、無性細胞瘤和惡性畸胎瘤組成之群的子宮癌、選自由鱗狀細胞癌、上皮內癌瘤、腺癌、纖維肉瘤和黑素瘤組成之群的外陰癌、選自由透明細胞癌瘤、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤、胚胎性橫紋肌肉瘤和輸卵管癌組成之群的陰道癌；

血液學：選自由急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、霍奇金氏病（Hodgkin's disease）、非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）和惡性淋巴瘤組成之群的血液癌；

皮膚：惡性黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤；及

腎上腺：神經母細胞瘤。

【請求項87】如請求項83之用途，其中該癌症為非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌或胰臟癌。

【請求項88】如請求項83之用途，其中該癌症為直腸癌。

【請求項89】如請求項83至88中任一項之用途，其中該化合物、醫藥上可接受之鹽、或醫藥組成物係經製備以用於經由選自由以下組成之群之途徑投予：非經腸、腹膜內、皮內、心內、室內（intraventricular）、顱內、腦脊髓內、滑膜內、鞘內投藥、肌肉內注射、玻璃體內注射、靜脈內注射、動脈內注射、經口、經皮、氣管內、直腸內、皮下及局部投藥。

【請求項90】如請求項83至88中任一項之用途，其中該化合物、醫藥上可接受之鹽、或醫藥組成物係經製備以用於經由選自頰內或舌下之途徑投予。

【請求項91】如請求項89之用途，其中該投予係經由靜脈內注射。

【請求項92】如請求項89之用途，其中該投予係經由肌肉內注射。

【請求項93】如請求項89之用途，其中該投予包含利用遞送裝置。

【請求項94】如請求項89之用途，其中該投予將在醫院環境中進行。

【請求項95】如請求項83至88中任一項之用途，其中該癌症係Kras G12D相關之癌症。

【請求項96】一種用於抑制細胞中之Kras G12D活性的試管內方法，其包含使需要抑制KRas G12D活性之細胞與有效量之如請求項1至80中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項81之醫藥組成物接觸。