



(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 I795510 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：108101476

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 01 月 15 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/519 (2006.01)**A61K31/4178(2006.01)**C07D487/02 (2006.01)**C07D403/14 (2006.01)**A61P31/12 (2006.01)*

(30)優先權：2018/01/17 英國

1800734.4

2018/10/29 英國

1817616.4

(71)申請人：英商葛蘭素史密斯克藍智慧財產發展有限公司(英國) GLAXOSMITHKLINE
INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：巴爾頓 尼可拉斯 保羅 BARTON, NICHOLAS PAUL (GB)；伯特蘭 蘇菲 瑪
莉 BERTRAND, SOPHIE MARIE (FR)；道恩 肯尼斯 DOWN, KENNETH (GB)；
格雷 馬修 GRAY, MATTHEW (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2017/055305A1

審查人員：張榮興

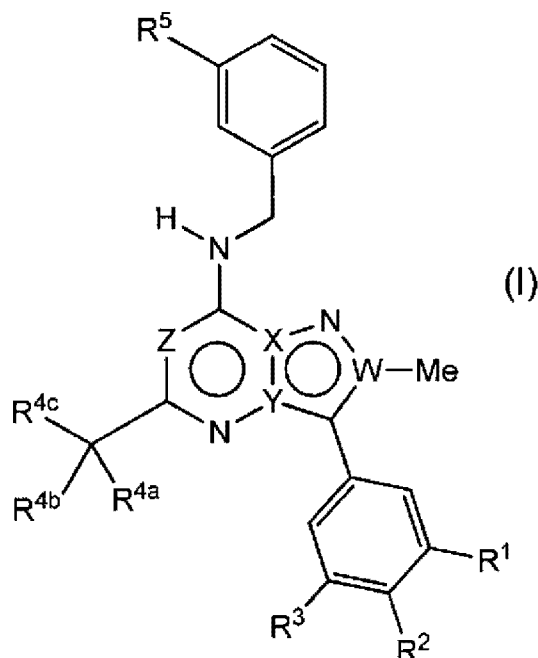
申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 203 頁

(54)名稱

PI4KIIIβ 抑制劑

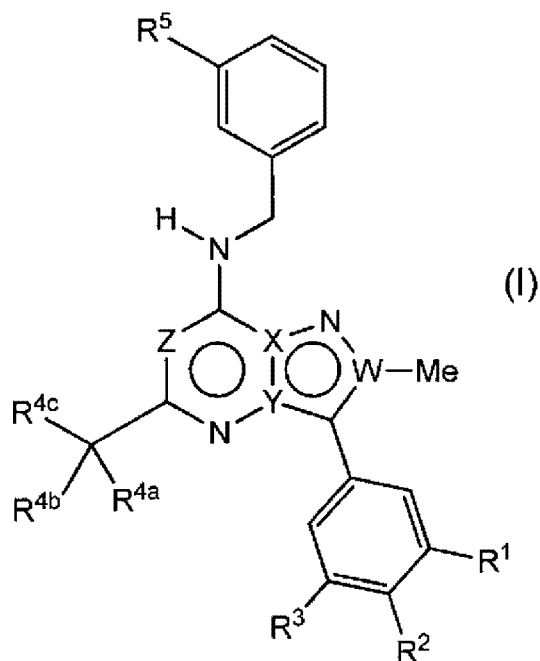
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物、含有該化合物之醫藥調配物及其在治療及預防病毒感染及由該病毒感染引起或加劇之病症中的用途，該式(I)化合物為激酶活性之抑制劑，



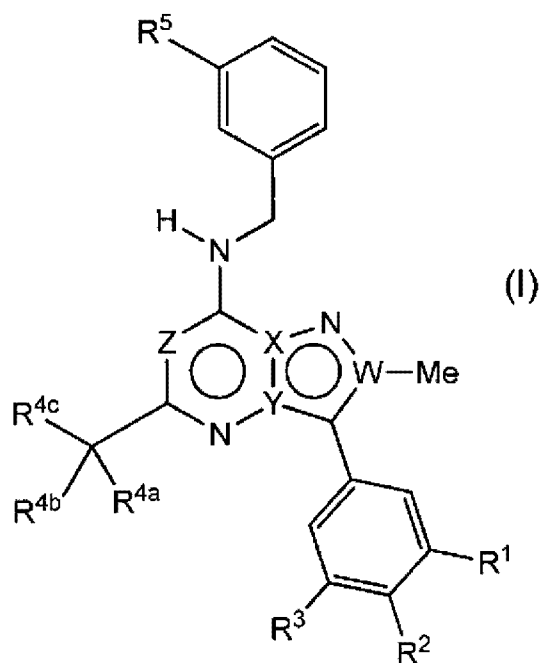
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、W、X、Y 及 Z 在本文中定義。

The invention relates to compounds of formula (I) which are inhibitors of kinase activity, pharmaceutical formulations containing the compounds and their uses in treating and preventing viral infections and disorders caused or exacerbated by the viral infection



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , W, X, Y and Z are defined herein.

特徵化學式：





I795510

【發明摘要】

【中文發明名稱】

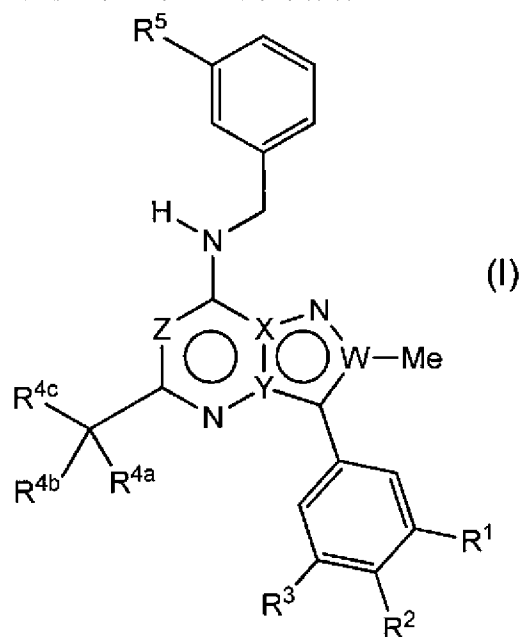
PI4KIII β 抑制劑

【英文發明名稱】

PI4KIII β INHIBITORS

【中文】

本發明係關於式(I)化合物、含有該化合物之醫藥調配物及其在治療及預防病毒感染及由該病毒感染引起或加劇之病症中的用途，該式(I)化合物為激酶活性之抑制劑，

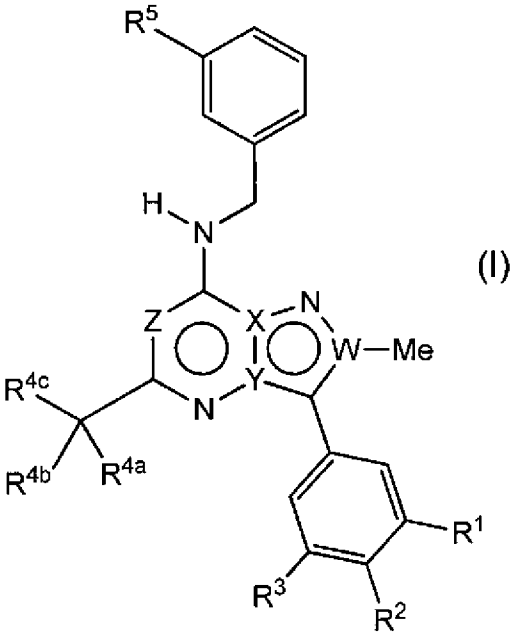


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、W、X、Y及Z在本文中定義。

【英文】

The invention relates to compounds of formula (I) which are inhibitors of kinase activity, pharmaceutical formulations containing the compounds and their uses in treating and preventing viral infections and

disorders caused or exacerbated by the viral infection



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , W , X , Y and Z are defined herein.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

PI4KIII β 抑制劑

【英文發明名稱】

PI4KIII β INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於為激酶活性之抑制劑的化合物、含有該化合物之醫藥調配物及其在治療及預防病毒感染及由該病毒感染引起或加劇之病症中的用途。

【先前技術】

【0002】 正義單鏈RNA病毒之小核糖核酸病毒科的腸病毒屬包括可導致極嚴重疾病之多種人類病原體。實例包括脊髓灰質炎病毒、柯薩奇(coxsackie)病毒B (無菌性腦膜炎、心肌炎、胰臟炎及非特異性發熱病)、腸病毒-A71 (無菌性腦膜炎、腦炎及脊髓灰白質炎狀麻痺)、腸病毒D68 (急性弛緩性脊髓炎)及雙埃柯病毒(心肌炎及腦炎)。腸道病毒感染(柯薩奇病毒A24變種及腸病毒70型)對大部分急性出血性結膜炎(acute hemorrhagic conjunctivitis; AHC)情況負責，且自1969年以來存在大量AHC傳染及三種大流行病(Yin-Murphy等人，British Journal of Ophthalmology，1986，70，869；Nilsson等人，Journal of Virology，2008 82，3061)。然而，經歷腸道病毒感染之大部分人會患上不那麼嚴重之疾病。感冒為最常發生之人類疾病中的一種，且與另一腸病毒種類(引起30%至50%感冒之人鼻病毒(HRV))最常相關。

【0003】 HRV複製之最佳溫度為33℃至35℃，有利於上呼吸道感染

(upper respiratory tract infection ; URTI)及最溫和且在無醫學干預之情況下消退之疾病。然而，UTRI可能具有併發症，且HRV在以下各者中偵測到：約40%之7歲以下罹患中耳炎伴積液(包括慢性情況)之兒童的中耳(Papadopoulus等人，*Paediatric Allergy and Immunology*，2006: 17: 514)；罹患急性支氣管炎之291個患者中之26%的痰(Park等人，*Plos One*，2016, **11**, e0165553)；來自罹患急性鼻竇炎之34患者中之15個的上頰抽出物及刷洗物(brushing) (Pitkäranta等人，*Journal of Clinical Microbiology*，1997, **35**, 1791及*Clinical Infectious Diseases*，2001 **33**, 909)；及經受關於慢性鼻竇炎之功能性鼻內窺鏡手術之患者中的29% (Abshirini等人，*Jundishapur Journal of Microbiology*, 2015, **8**, e20068)。

【0004】肺部的大及中等大小呼吸道之溫度亦應准許HRV複製 (McFadden ER Jr等人，*J. Appl. Physiol.*，1985, **58**, 564)，且在某些患者群體中，感染可導致極嚴重疾病。在5歲以下兒童中，鼻病毒感染常常引起住院(4.8例/1000個兒童；Miller等人，*Journal of Infectious Diseases*，2007; **195**, 773)、類似於來自呼吸道融合病毒(RSV)感染之疾病嚴重性(McMillan等人，*Pediatric Infectious Disease Journal*，1993, **12**, 321)且通常引起細支氣管炎及肺炎(Kellner等人，*Acta Paediatrica Scandinavica*，1989, **78**, 390；McMillan等人，*Pediatric Infectious Disease Journal*，1993, **12**, 321；El-Sahly等人，*Clinical infectious Diseases*，2000, **31**, 96；Jartti及Korppi，*Pediatric Allergy and Immunology*，2011, **22**, 350)。在Asner等人的研究(*Influenza and Other respiratory Viruses*，2014, **8**, 436)中，大多數感染HRV/腸病毒之兒童具

有基礎免疫抑制或心肺併發症，且明確HRV感染之後果對於具有此等條件之患者可能特別嚴重(Anzueto等人，Chest，2003, **123**, 1664；Rotbart, Antivir. Res. 2002, **53**, 83)。舉例而言，患有鼻病毒感染之22個骨髓抑制移植接受者中之7個發展成嚴重肺炎(Ghosh等人，Clinical infectious Diseases，1999, **29**, 528)。

【0005】 腸病毒感染通常亦與爆發性皮炎相關(手足口病、濕疹及其他非典型疹病：Hubisch等人，Pediatric Infectious Disease Journal，2014, **33**, e92；Korman等人，Journal of the American Academy of Dermatology，2017, **76**, 538；Drago等人，Future Microbiology，2017 **12**, 171)。

【0006】 HRV為與以下之相惡化最常相關的病毒：哮喘(成年人及50%之兒童的大致25%惡化：Nicholson等人，BMJ，1993, **307**, 982；Johnston等人，BMJ，199, **310**, 1225)及慢性阻塞性肺病(COPD:20%至26%，Seemungal等人，Am. J. Respir. Crit. Care Med.，2001, **164**, 1618；Papi等人，Am. J. Respir. Crit. Care Med.，2006, **173**, 1114)，且在兩種情況下，實驗性鼻病毒攻擊已展示為加重疾病(Zambrano等人，J Allergy Clin Immunol.，2003, **111**, 1008；Mallia等人，Am. J. Respir. Crit. Care Med.，2011, **183**, 734)。鼻病毒感染亦與以下之惡化常常相關：支氣管擴張症(16至25%：Kapur等人，Arch Dis Child 2014, **99**, 749；Gao等人Chest 2015, **147**, 1635)及囊腫性纖維化(CF) (Etherington, J. Cystic Fibrosis 2014, **13**, 49；Flight等人Thorax, 2014, **69**, 247)。在COPD中，CF及支氣管擴張症惡化在與病毒感染相關時更嚴重(Papi等人，Am. J. Respir. Crit. Care Med.，2006, **173**, 1114；Etherington, J.

Cystic Fibrosis, 2014, **13**, 49; Kapur等人, Arch Dis Child, 2014, **99**, 749), 且在每一情況下, 惡化影響疾病進程及減少存活(Liou等人, Am J Epidemiol., 2001, **153**, 345; Soler-Cataluna等人, Thorax, 2005, **60**, 925; Roberts等人, Intern Med J., 2012 42, 129)。誘發COPD之惡化的大多數鼻病毒隨後為繼發性細菌感染(Mallia等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2012, **186**, 1117; George等人, Eur Respir J., 2014, **87**)。另外, 感染HRV為可將嬰兒免疫系統引向哮喘表型之因子中之一個(D. J. Jackson等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008, **178**, 667)。

【0007】 HRV之社會經濟影響巨大, 且治療通常包括抗生素之不當使用。據估計, 感冒在美國每年造成至少二千五百萬次缺班及幾乎同樣多的缺課(Rotbart, Antivir. Res., 2002 **53**, 83)。美國僅氣喘患者每年感冒及相關併發症之直接及間接成本已經估算高達四百億(A. M. Fendrick等人, Arch. Intern. Med., 2003, **163**, 487)。

【0008】 存在包含多於150個基因型之三個HRV種類(A、B及C)。HRV-A及HRV-C係最常偵測到的且後者在至少兒科哮喘患者人口中表現為更具病原性之基團(Piralla等人, Journal of Clinical Virology, 2009, **45**, 311; Bizzintino等人, Eur. Respir. J., 2011, **37**, 1037)。HRV亦可基於細胞受體劃分成3個大組, 細胞進入係經由該細胞受體介導。HRV之主要組(大致90%之血清型HRV-A及HRV-B)經由與人類胞內黏附分子(ICAM-1)之相互作用進入宿主細胞。剩餘約10%之HRV-A及HRV-B病毒包含較小組且將低密度脂蛋白受體用於細胞進入。近年來發現的HRV-C種類結合至人類鈣黏附蛋白相關家族成員3 (CDHR3)以便於入侵。HRV藉由觸發受體介導之內飲作用進入細胞, 其中脫殼發生在內體中。血清型之

間的差異不僅防止身體產生交叉免疫性，其亦已極大地阻礙疫苗及其他病毒特異性預防及治療方法的研發。

【0009】 裸HRV RNA基因組(約8 kb)由包含六十個複本之衣殼包圍，二十面體組態中之四個結構蛋白中之每一者(表示為VP1至VP4)產生約30 nm直徑之病毒顆粒。HRV複製需要病毒RNA-依賴性核糖核酸聚合酶，以及多種病毒及宿主細胞衍生輔助蛋白質。HRV基因組轉換為單個聚合蛋白質，其在轉換後藉由病毒編碼之蛋白酶首先裂解成三種蛋白質，該等蛋白質自身裂解以產生至少十一個蛋白質。病毒基因組複製可在小至感染後一小時中開始，且在細胞死亡處釋放接近一百萬個完全組裝之病毒顆粒可出現在小至細胞進入後四個小時中。

【0010】 當前，不存在批准用於人體內之治癒基礎HRV感染的藥物。攻擊HRV之少數嘗試已直接展示一定前景。4-[2-[1-(6-甲基-3-噻嗪基)-4-哌啶基]-乙氧基]苯甲酸酯，另外被稱為「吡羅達韋(pirodavir)」能夠充當衣殼結合抑制劑，但與溶解性、內源性裂解相關的問題，且成本已削減其對於HRV之實用性。普可那利(PICOVIR)展示為對抑制HRV複製有效，但已被美國FDA引用顯著安全性問題而拒絕。蘆平曲韋(Rupintrivir)，病毒3C蛋白酶抑制劑，在人體內實驗性HRV攻擊研究中為靈驗的，但對天然存在之HRV感染無效(Bauer等人，Current Opinion in Virology，2017, 24, 1)。某些咪唑并吡嗪已被提出為抗HRV及其他病毒之有效抗病毒劑；其作用模式不明確，儘管已提出其並非經由其對細胞週期素-依賴性激酶之影響(Macleod等人之美國公開案第2011/0166147號)。

【0011】 鑒於上文，仍需要抗HRV及腸病毒之新療法。

【0012】 不管其他差異，正鏈RNA病毒視關於病毒基因組複製之

RNA依賴性RNA合成單個基本步驟而定。此步驟為病毒生命週期所必需，且此等病毒已知為進一步取決於許多宿主蛋白質開始及維持RNA依賴性核糖核酸聚合酶活性。在無宿主因子之相互作用的情況下，病毒將不能複製/存活。因此，用於抑制此類病毒感染的可能之治療性干預在於阻斷病毒-宿主相互作用，尤其在涉及病毒基因組複製時。若為病毒所需但非宿主所需之宿主因子可經操縱，則可實現對病毒傳播之顯著抑制。另外，具有冗餘之宿主因可表示用於干預之有前景的目標。在較大類別之病毒進化出與一系列冗餘宿主因子中之僅一個相互作用的能力時將尤其如此。被認為係用於抑制病毒複製之潛在目標的一組宿主蛋白質為磷脂酰肌醇-4-激酶。

【0013】 磷脂酰肌醇-4-激酶(PI4K)與經由催化磷脂酰肌醇之磷酸化以形成磷脂酰肌醇-4磷酸酯(PI4P)的若干細胞活動有關，包括膜融合、囊泡轉運及細胞傳信。存在PI4K的若干已知同功異型物，其在若干特性中不同，包括序列、大小、組織、細胞定位及功能。

【0014】 一種類型之PI4K，磷脂酰肌醇(III型)-4-激酶， β 多肽(PI4KIII β) (在文獻中亦已知為磷脂酰肌醇4-激酶(III) β 、PtdIns 4-激酶(III) β 、PI4KB、Pi4kcb及PI4K92)被認為對於控制主要在高爾基體網路中之PI4P的地方群體至關重要，其中其為維持細胞器之結構完整性所需。亦已在胞核中偵測到酶。近期研究已表明PI4KIII β 與若干RNA病毒之基因組複製有關，該等病毒包括HRV、腸病毒68及71、脊髓灰白質炎病毒、柯薩奇病毒、C型肝炎病毒、牛脊病毒屬、愛知病毒、風疹及其他(參見例如 van der Schaar等人，Antimicrobial Agents and Chemotherapy，**57**, 4971；Roulin等人，Cell Host & Microbe，2014, **16**, 677；Mello等人，

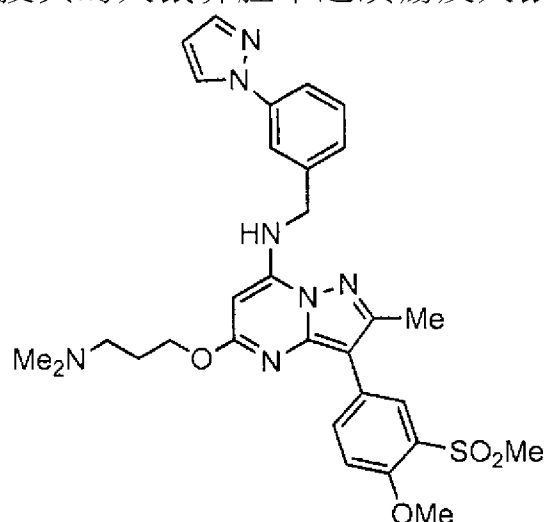
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014, **58**,1546；Jun Sasaki等人，EMBO J. 2011, **31**, 754；Hsu等人，CELL 2010, **141**, 799；Borawski, J. Virology 2009, **83**, 10058；Altan-Bonnet等人，TIBS 2012, **37**, 293)。另外，PI4KB催化活性已經展示為為SARS冠狀病毒之刺突蛋白介導細胞進入所需，該病毒造成嚴重急性呼吸道症候群(Yang等人，J. Biol. Chem.，2012, **287**, 8457)。SARS係起源於中國南方之在2002年11月與2003年7月之間涉及37個國家中之8,448個病例及774例死亡的流行病。爆發之宏觀經濟影響已經估計為在300億與1000億美元之間(Smith，*Social Science & Medicine*，2006, 63, 3113)。共識在於抑制PI4KB可實質上減少許多RNA病毒，且尤其正鏈RNA病毒之病毒複製，暗示PI4KB為研發廣效抗病毒劑之潛在目標。另外，PI4激酶在細菌入侵及複製中發揮作用，且PI4KB已涉及經由PI4P在將細菌蛋白質錨定至含有複製液泡之胞內退伍軍人桿菌屬中的作用的嗜肺性退伍軍人桿菌感染(Clayton等人，PU PROGRESS IN LIPID RESEARCH 2013, **52** 294)。PI4KB抑制劑因此可對抵抗急性肺損傷或與退伍軍人桿菌屬感染相關的急性呼吸窘迫症候群有效且可作為用於其他胞內細菌感染之療法。

【0015】 E.P. Keaney等人(*Bioorg. Med. Chem. Lett.*，24 (2014) 3714-3718)將2-烷基噁唑衍生物描述為用於C型肝炎病毒感染之可能療法的PI4KIII β 抑制劑。

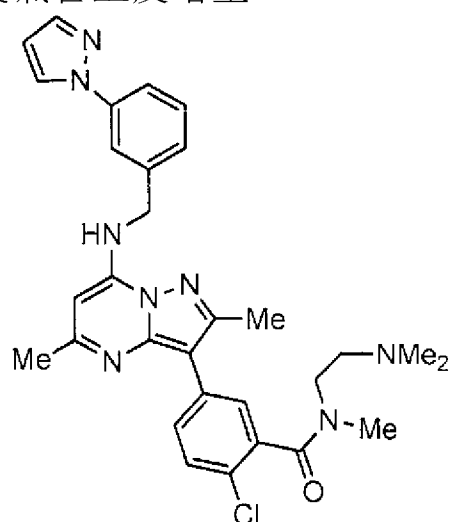
【0016】 I. Medrova等人(*J. Med. Chem.*，2017, 60(1), 100-118)將多種咪唑并[1,2-b]噻嗪衍生物描述為用於病毒感染之可能療法的PI4KIII β 抑制劑。

【0017】 J. B. Shotwell，在提交至「第27屆國際抗病毒研究會議

(The 27th International Conference on Antiviral Research)」(在美國北卡羅萊納州，羅利市召開)且在2014年5月12日呈現之題為「Chemical Optimization of Novel Inhibitor Classes for PI4KIII β : A Critical Host Factor for Enterovirus Replication」之一組演示幻燈片中，描述對PI4KB受體有活性之多種化合物。幻燈片主要涉及用於經口投與之化合物且包括題為「Existing Chemotypes were optimized for IN Delivery」之幻燈片，其展示在大鼠模型中化合物GSK3180404A及化合物GSK3159043A之鼻內投與對肺部之影響。幻燈片關於兩種化合物展示化合物在肺部組織中之實質性累積。題為「Nasal Epithelial Findings Observed following IN dose」之以下幻燈片含有一系列組織學影像，其展示始於GSK3159043之鼻內投與的大鼠鼻腔中之潰瘍及大鼠肺部之支氣管上皮增生。



GSK3180404A



GSK3159043A

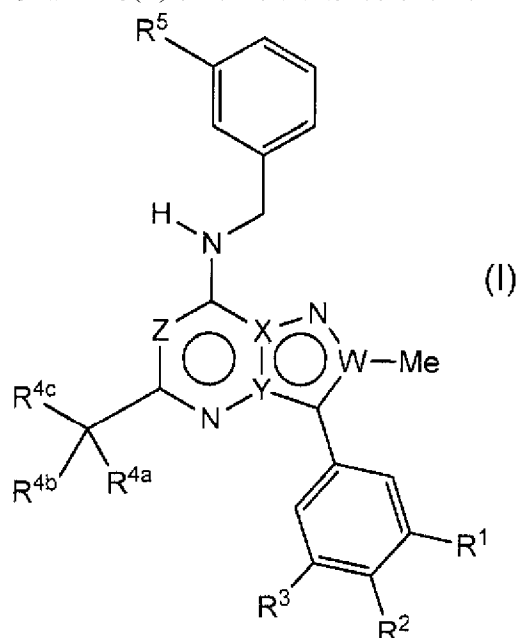
【0018】 需要為強力PI4KIII β 抑制劑之化合物。亦需要亦可用作選擇性PI4KIII β 抑制劑之化合物。

【0019】 特定言之，需要為強力PI4KIII β 抑制劑且並實質上不會累積於身體組織(例如肺部組織)中(尤其在藉由吸入或經鼻內途徑投與時)的化合物。此類化合物可適用於治療或預防病毒感染及由病毒感染(特定言

之HRV感染)所引起或加劇之病症。

【發明內容】

【0020】 本發明涉及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R⁵、W、X、Y及Z在本文中定義。

【0021】 式(I)化合物已經展示為PI4KIIIβ之選擇性抑制劑且可適用於治療或預防病毒感染及由病毒感染引起或加劇之病症。特定言之，由病毒感染引起或加劇之病症包括COPD、哮喘、囊腫性纖維化、支氣管擴張及充血性心臟衰竭。另外，由鼻病毒感染引起或加劇之病症包括細支氣管炎、中耳炎、鼻竇炎及急性支氣管炎。並且，鼻病毒感染可能對兒童、老年人及免疫抑制人群造成繼發性細菌感染。此類繼發性細菌感染可能造成肺炎。

【0022】 因此，本發明進一步涉及對病毒感染及由病毒感染引起或加劇之病症的治療或預防方法，該方法向有需要之患者包含投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

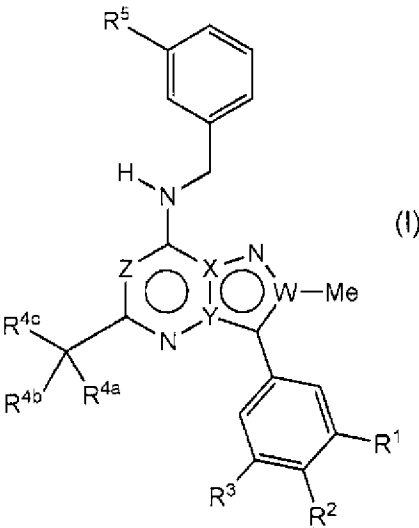
【0023】 本發明進一步涉及包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥調配物。

【0024】 本發明進一步涉及用於治療之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 本發明進一步涉及式(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或預防病毒感染及由病毒感染引起或加劇之病症的藥劑。

【實施方式】

【0026】 根據第一態樣，本發明提供通式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中

W為C，X為C，Y為N且Z為C；

W為C，X為N，Y為C且Z為C；

W為C，X為N，Y為C且Z為N；

W為N，X為C，Y為C且Z為N；或

W為N，X為C，Y為C且Z為C；

R¹為C₁₋₄烷氧基、-C(=O)N(R^{1a}R^{1b})、-S(=O)₂-N(R^{1a}R^{1b})、-S(=O)₂-

R^{1c} 或 $-S(=O)-R^{1c}$ ，其中

R^{1a} 為 C_{1-3} 烷基、鹵基 C_{1-3} 烷基、羥基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、四氫吡喃基或四氫呋喃基； R^{1b} 為H或 C_{1-3} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 連同其等所連接之氮形成4員至7員環，該環含有環碳原子及視情況一個環氧原子，其中該環：a)視情況經一個或兩個選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羥基、羥基 C_{1-3} 烷基及側氧基之基團取代，該等基團可相同或不同，或b)鄰位稠合或螺環稠合至未經取代4員至6員環烷環或未經取代4員至6員飽和雜環；且

R^{1c} 為 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、羥基、羥基 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基；

R^2 為H、 C_{1-3} 烷基、鹵基或 $-O-R^{2a}$ ，其中 R^{2a} 為H或未經取代之直鏈 C_{1-3} 烷基鏈，其中一個或兩個鏈碳原子視情況經氧原子置換；

R^3 為H或鹵基；

且其中

i) R^{4a} 為H、 C_{1-3} 烷基，或鹵基； R^{4b} 為 C_{1-3} 烷基、環丙基或羥基 C_{1-2} 烷基；或 R^{4a} 及 R^{4b} 連同其等所連接之碳一起形成未經取代之含有環碳原子及視情況環氧原子的3員至6員飽和環，其中該環視情況經一個 C_{1-3} 烷基或一個羥基 C_{1-2} 烷基取代；且 R^{4c} 為OH、羥基甲基或羥基乙基；

ii) R^{4a} 為H、 C_{1-3} 烷基、鹵基或OH； R^{4b} 為H、 C_{1-3} 烷基或鹵基； R^{4c} 為選自由環氧丙烷基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之清單的未經取代環；或

iii) R^{4a} 為H；且 R^{4b} 及 R^{4c} 連同其等所連接之碳一起形成選自由氧雜環丁烷、四氫呋喃或四氫吡喃組成之清單的未經取代環；且

R^5 為

a) 咪唑-2-基，其視情況在1位處經 C_{1-3} 烷基取代，且視情況在5位處經甲基取代；或

b) 吡唑-1-基，其視情況在5位處經 C_{1-3} 烷基取代，且視情況在4位處經甲基取代。

【0027】 在一實施例中，W為C，X為N，Z為C且Y為C。

【0028】 在另一實施例中， R^{4c} 為OH。

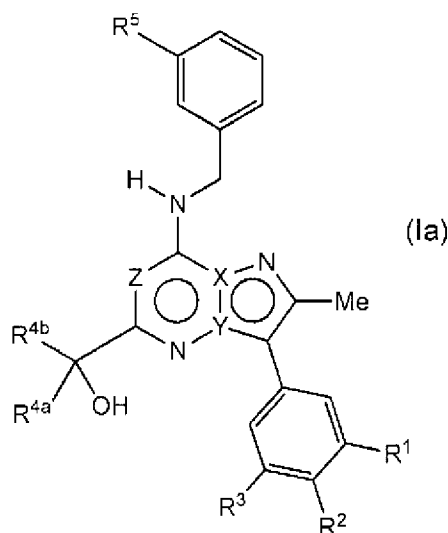
【0029】 在一實施例中， R^2 為H、 C_{1-3} 烷基、氯或-O- R^{2a} ，其中 R^{2a} 為H或未經取代之直鏈 C_{1-3} 烷基鏈，其中一個或兩個鏈碳原子視情況經氧原子置換；且 R^3 為H或氟基；

【0030】 在另一實施例中，i) R^{4a} 為H、 C_{1-3} 烷基或氟基； R^{4b} 為 C_{1-3} 烷基、環丙基或羥基 C_{1-2} 烷基；或 R^{4a} 及 R^{4b} 連同其等所連接之碳一起形成含有環碳原子及視情況環氧原子的未經取代3員至6員飽和環，其中該環視情況經一個 C_{1-3} 烷基或一個羥基 C_{1-2} 烷基取代；且 R^{4c} 為OH、羥基甲基或羥基乙基；

ii) R^{4a} 為H、 C_{1-3} 烷基、氟基或OH； R^{4b} 為H、 C_{1-3} 烷基或氟基； R^{4c} 為選自由環氧丙烷基、四氫呋喃基及四氫吡喃基組成之清單的未經取代環；或

iii) R^{4a} 為H；且 R^{4b} 及 R^{4c} 連同其等所連接之碳一起形成選自由氧雜環丁烷、四氫呋喃或四氫吡喃組成之清單的未經取代環；

【0031】 在一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中

X為N或C，Y為N或C，且Z為N或C；其中X及Y不能皆為N或皆為C；且其中當Z為N時，X為N且Y為C；

R¹為C₁₋₄烷氧基、-C(=O)N(R^{1a}R^{1b})、-S(=O)₂-N(R^{1a}R^{1b})、-S(=O)₂-R^{1c}或-S(=O)-R^{1c}，其中

R^{1a}為C₁₋₃烷基、鹵基C₁₋₃烷基、羥基C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基；
R^{1b}為H或C₁₋₃烷基；或R^{1a}及R^{1b}連同其等所連接之氮形成4員至7員環，該環含有環碳原子及視情況一個環氧原子，其中該環：a)視情況經一個或兩個選自C₁₋₃烷基、鹵基、C₁₋₃烷氧基、羥基側氧基之基團取代，該等基團可相同或不同；或b)鄰位稠合或螺環稠合至未經取代4員至6員環烷環或未經取代4員至6員飽和雜環；且

R^{1c}為C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、羥基、羥基C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基；

R²為H、C₁₋₃烷基、氯基或-O-R^{2a}，其中R^{2a}為H或未經取代直鏈C₁₋₃烷基鏈，其中一個或兩個鏈碳原子視情況經氧原子置換；

R³為H或氟基；

R^{4a}為H或甲基；

R^{4b} 為 C_{1-3} 烷基或羥基 C_{1-2} 烷基；且

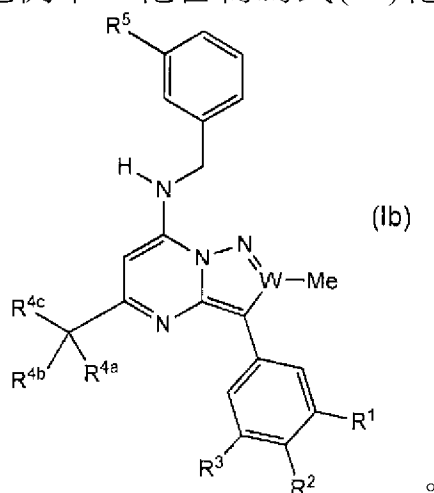
R^5 為

a) 咪唑-2-基，其視情況在1位處經 C_{1-3} 烷基取代，且視情況在5位處經甲基取代；或

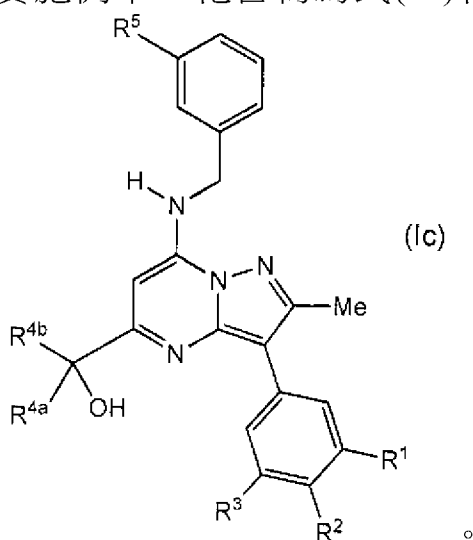
b) 吡唑-1-基，其視情況在5位處經 C_{1-3} 烷基取代，且視情況在4位處經甲基取代。

【0032】 在一實施例中，X為N，Z為C，且Y為C。

【0033】 在一實施例中，化合物為式(Ib)化合物：



【0034】 在另一實施例中，化合物為式(Ic)化合物：



【0035】 在一實施例中， R^1 為 $-C(=O)N(R^{1a}R^{1b})$ 或 $-S(=O)_2-R^{1c}$ 。在

另一實施例中， R^1 為 $-C(=O)N(R^{1a}R^{1b})$ 。

【0036】 在一實施例中， R^{1a} 為羥基 C_{1-3} 烷基或四氫吡喃基。在一實施例中， R^{1a} 為羥基 C_{1-3} 烷基。在另一實施例中， R^{1a} 為3-羥基-1-丙基、2-羥基-1-乙基、3-羥基-2-丙基或4-四氫吡喃基。

【0037】 在一實施例中， R^{1b} 為 C_{1-3} 烷基。在另一實施例中， R^{1b} 為甲基或乙基。

【0038】 在另一實施例中， R^{1a} 為羥基 C_{1-3} 烷基，且 R^{1b} 為 C_{1-3} 烷基。在另一實施例中， R^{1a} 為3-羥基-1-丙基，且 R^{1b} 為 C_{1-3} 烷基。在另一實施例中， R^{1a} 為3-羥基-2-丙基，且 R^{1b} 為 C_{1-3} 烷基。在另一實施例中， R^{1a} 為3-羥基-1-丙基，且 R^{1b} 為甲基。在另一實施例中， R^{1a} 為3-羥基-2-丙基，且 R^{1b} 為甲基。在另一實施例中， R^{1a} 為2-羥基-1-乙基，且 R^{1b} 為乙基。在另一實施例中， R^{1a} 為3-羥基-2-丙基，且 R^{1b} 為甲基。在另一實施例中， R^{1a} 為4-四氫吡喃基，且 R^{1b} 為甲基。

【0039】 在一實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 連同其等所連接之氮形成4員至7員飽和環，該環含有環碳原子及視情況一個環氧原子，其中該環：a)視情況經一個或兩個選自 C_{1-3} 烷基、鹵基、 C_{1-3} 烷氧基、羥基、羥基 C_{1-3} 烷基及側氧基之基團取代，該等基團可相同或不同；或b)鄰位稠合或螺環稠合至未經取代4員至6員環烷環或未經取代4員至6員飽和雜環。

【0040】 在一實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 連同其等所連接之氮形成視情況經取代之吡咯啶環。在另一實施例中，吡咯啶環經 C_{1-3} 烷基、羥基或羥基 C_{1-3} 烷基取代。

【0041】 在一實施例中， R^{1c} 為羥基 C_{1-3} 烷基。在另一實施例中， R^{1c} 為2-羥基-1-乙基。

【0042】 在一實施例中， R^2 為 C_{1-3} 烷基、氯基或 $-O-R^{2a}$ 。在另一實施例中， R^2 為 C_{1-3} 烷基、氯基或甲氧基。

【0043】 在一實施例中， R^3 為H或氟基；在另一實施例中， R^3 為H。

【0044】 在一實施例中， R^{4a} 為甲基。

【0045】 在一實施例中， R^{4b} 為 C_{1-3} 烷基。在另一實施例中， R^{4b} 為甲基或乙基。在另一實施例中， R^{4b} 為甲基。

【0046】 在一實施例中， R^{4a} 為甲基，且 R^{4b} 為甲基。

【0047】 在一實施例中， R^{4a} 為 C_{1-3} 烷基， R^{4b} 為 C_{1-3} 烷基，且 R^{4c} 為OH。在另一實施例中， R^{4a} 為甲基， R^{4b} 為甲基，且 R^{4c} 為OH。

【0048】 在一實施例中， R^5 為視情況在1位處經 C_{1-3} 烷基取代且視情況在5位處經甲基取代之咪唑-2-基。在另一實施例中， R^5 為1-甲基-1H-咪唑-2-基。

【0049】 在一實施例中，化合物為式(I)化合物，且：

W為C，X為N，Z為C且Y為C；

R^1 為 $-C(=O)N(R^{1a}R^{1b})$ 或 $-S(=O)_2-R^{1c}$ ，其中 R^{1a} 為羥基 C_{1-3} 烷基，且 R^{1b} 為 C_{1-3} 烷基；或 R^{1a} 及 R^{1b} 連同其等所連接之氮形成視情況經取代之吡咯啉環；且其中 R^{1c} 為羥基 C_{1-3} 烷基；

R^2 為 C_{1-3} 烷基、氯基或 $-O-R^{2a}$ ；

R^3 為H；

R^{4a} 為甲基；

R^{4b} 為 C_{1-3} 烷基；

R^{4c} 為OH；且

R^5 為視情況在1位處經 C_{1-3} 烷基取代且視情況在5位處經甲基取代之咪唑-2-基。

【0050】 在一實施例中，化合物為式(I)化合物，且：

W為C，X為N，Z為C且Y為C；

R^1 為 $-C(=O)N(R^{1a}R^{1b})$ ，其中 R^{1a} 為羥基 C_{1-3} 烷基，且 R^{1b} 為 C_{1-3} 烷基；或 R^{1a} 及 R^{1b} 連同其等所連接之氮形成經 C_{1-3} 烷基、羥基或羥基 C_{1-3} 烷基取代之視情況經取代的吡咯啉環；

R^2 為 C_{1-3} 烷基、氯基或甲氧基；

R^3 為H；

R^{4a} 為甲基；

R^{4b} 為甲基；

R^{4c} 為OH；且

R^5 為1-甲基-1H-咪唑-2-基。

【0051】 在一實施例中，式(I)化合物係選自由以下組成之群：

2-氯-N-乙基-N-(2-羥基乙基)-5-(5-(1-羥基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)苯甲醯胺(化合物15)；

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N-(3-羥丙基)-N,2-二甲基苯甲醯胺(化合物17)；

N-乙基-N-(2-羥基乙基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物19)；

(S)-N-(1-羥基丙-2-基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(化合物20)；

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基-N-甲基-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯甲醯胺(化合物21)；

(S)-N-(1-羥基丙-2-基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N,2-二甲基苯甲醯胺(化合物22)；

(R)-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基苯基)甲酮(化合物25)；

(S)-(5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮(化合物29)；

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N-(3-羥丙基)-2-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(化合物32)；及

(R)-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯基)甲酮(化合物36)；

N-乙基-N-(2-羥基乙基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲醯胺(化合物37)；

物38)；

N-(2-羥基乙基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺(化合物43)；

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基-*N*-(四氫呋喃-3-基)苯甲醯胺(化合物59)；

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(2-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體1(化合物62)；

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(2-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體2(化合物63)；

2-氯-*N*-(2-羥基乙基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺(化合物37)；

N-((*S*)-1-羥基丙-2-基)-5-(5-(1-羥丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體1(化合物80)；

N-((*S*)-1-羥基丙-2-基)-5-(5-(1-羥丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體2(化合物81)；

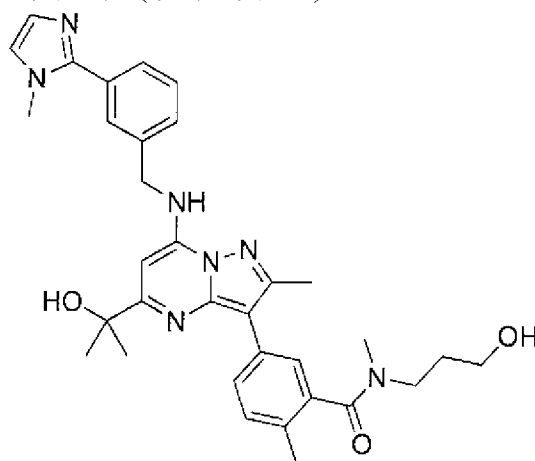
5-(5-(1-羥丁-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)

吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體1 (化合物66)；及

5-(5-(1-羥丁-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體2 (化合物67)；

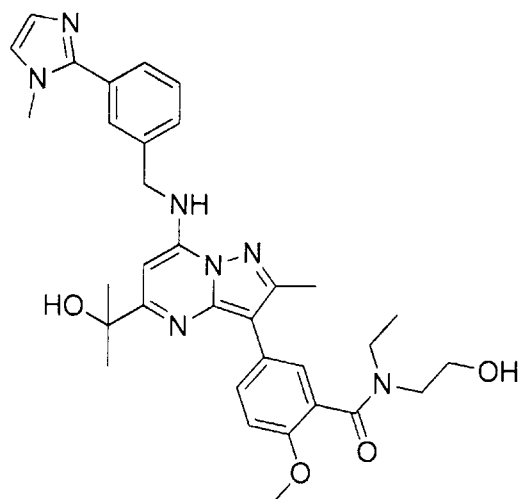
或上述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0052】 在一實施例中，式(I)化合物為5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺(化合物17)



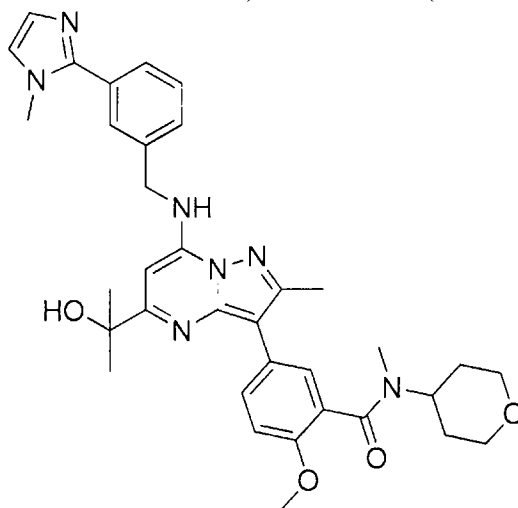
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0053】 在一實施例中，式(I)化合物為*N*-乙基-*N*-(2-羥基乙基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯甲醯胺(化合物19)



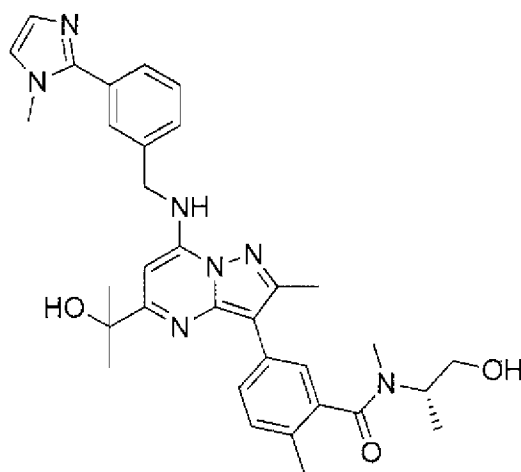
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0054】 在一實施例中，式(I)化合物為5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯甲醯胺(化合物21)



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0055】 在一實施例中，式(I)化合物為(*S*)-*N*-(1-羥基丙-2-基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺(化合物22)



或其醫藥學上可接受之鹽。

術語及定義

【0056】 烷基為藉由自非環狀烷移除氫原子衍生之單價基團。舉例而言， C_{1-4} 烷基為包含1至4個碳原子的烷基。烷基可為直鏈或分支鏈。 C_{1-4} 烷基之實例為甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丙基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

【0057】 烷氧基為式「-O-R」之基團，其中R為烷基(如上文所定義)。舉例而言， C_{1-4} 烷氧基為由1至4個碳原子組成之烷氧基。 C_{1-4} 烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

【0058】 鹵基係指鹵素基團，亦即氟基、氯基、溴基或碘基。

【0059】 鹵烷基為經一或多個鹵基(如上文所定義)取代之烷基(如上文所定義)，鹵基可相同或不同。舉例而言，鹵基 C_{1-3} 烷基為由1至3個碳原子組成之鹵烷基。鹵基 C_{1-3} 烷基之實例為單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及1-氯-2-氟乙基。

【0060】 羧烷基為經一或多個羧基取代基取代之烷基(如上文所定義)。舉例而言，羧基 C_3 烷基屬於式 $-(CH_2)_3OH$ (其中「-」指示附接至式

(I)化合物之原子)。

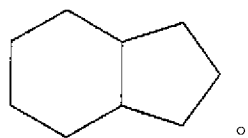
【0061】 烷氧烷基為經一或多個烷氧基取代基取代之烷基(如上文所定義)。舉例而言， C_3 烷氧基 C_2 烷基屬於式 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ (其中「-」指示附接至式(I)化合物之原子)。

【0062】 側氧基為式 $=O$ 之二價基團。

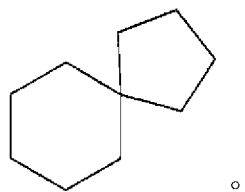
【0063】 4員至6員飽和雜環為單環且由選自基團氮、氧及硫組成之環碳原子及環雜原子。在一實施例中，雜環由1或2個環雜原子組成。實例為吡咯啉、二氧戊環、咪唑啉、吡唑啉、哌啉、二噁烷、嗎啉、二噻烷、硫代嗎啉及哌嗪。

【0064】 4員至6員環烷環不含有任何環雜原子且為飽和及單環。實例為環丁烷、環戊烷及環己烷。

【0065】 「鄰位稠合環系統」包含具有僅兩個原子及一個共同鍵之兩個環，例如



【0066】 「螺環稠合環系統」包含在同一碳處接合之兩個環，例如



【0067】 參考基團之「經取代」指示附接至基團內之成員原子的氫原子經置換。應理解，術語「經取代」包括隱含規定，即此類取代係根據經取代原子及取代基之允許原子價，並且該取代產生穩定化合物(亦即不會自發地進行轉化(諸如重排、環化或消除)之化合物)。在某些實施例中，單個原子可經多於一個取代基取代，只要此類取代根據原子的允許化

合價。合適的取代基在本文中係針對各經取代或視情況經取代之基團定義。

【0068】 「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物的組織接觸但無過度毒性、刺激或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、材料、調配物及劑型。

【0069】 在本說明書全文及隨後的申請專利範圍中，除非本文另有規定，否則措詞「包含(comprise)」及變型(諸如「包含(comprises/comprising)」)應理解為暗示納入所述整體或步驟或整體之群但不排除任何其他整體或步驟或整體或步驟之群。

【0070】 式(I)及式(Ia)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以固態或液態形式存在。在該固態中，其可能以結晶或非結晶形式或以其混合物形式存在。當呈結晶形式時，熟習此項技術者將瞭解，醫藥學上可接受之溶劑合物可形成，其中溶劑分子在結晶期間併入至結晶晶格中。溶劑合物可能涉及非水性溶劑，諸如乙醇、異丙醇、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基甲醯胺(DMSO)、乙酸、乙醇胺及乙酸乙酯，或該等非水性溶劑可能涉及作為溶劑併入至結晶晶格中之水。其中水為併入結晶晶格中之溶劑的溶劑合物通常稱為「水合物」。水合物包括化學計量之水合物以及含有可變量之水的組合物。

【0071】 以結晶形式存在之式(I)及式(Ia)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，包括其各種溶劑合物，可呈現多形現象(亦即，在不同結晶結構中出現的能力)。此等不同結晶形式典型地已知為「多晶型物」。本發明包括所有此類多晶型物。多晶型物具有相同化學組成，但在填料、幾何配置及結晶固體狀態之其他描述性特性方面不同。多晶型物因此可具有不同

物理特性，諸如形狀、密度、硬度、變形性、穩定性以及溶解特性。多晶型物通常呈現不同熔點、IR譜圖及X射線粉末繞射圖，其可用於進行鑑別。應瞭解，可以例如藉由改變或調整製備化合物所用之反應條件或試劑產生不同多晶型物。舉例而言，溫度、壓力或溶劑的改變可產生多晶型物。另外，在某些條件下，一種多晶型物可自發地轉化成另一多晶型物。

【0072】 本發明亦包括經同位素標記之化合物，除了一或多個原子經原子質量或質量數與自然界中最常見的原子質量或質量數不同之原子置換的事實以外，該等經同位素標記之化合物等同於式(I)及式(Ia)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。可併入至本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧及氟之同位素，諸如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 及 ^{18}F 。

【0073】 根據式(I)及式(Ia)之化合物可含有一或多個非對稱中心(亦被稱作對掌性中心)，且因此可以個別對映異構體、非對映異構體或其他立體異構形式或以其混合物形式存在。對掌性中心(諸如對掌性碳原子)亦可存在於諸如烷基之取代基中。在式(I)或本文所述之任何化學結構中存在的對掌性中心的立體化學性未規定的情況下，該結構意欲涵蓋任何立體異構體及其全部混合物。因此，含有一或多個對掌性中心之根據式(I)之化合物可用作外消旋修飾，包括外消旋混合物及外消旋物、對映異構增濃混合物，或用作對映異構純個別立體異構體。

【0074】 含有一或多個非對稱中心之式(I)及式(Ia)之化合物的個別立體異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法解析。舉例而言，此類解析可(1)藉由形成非對映異構鹽、複合物或其他衍生物；(2)藉由與立體異構體特異性試劑選擇性反應(例如藉由酶促氧化或還原)；或(3)藉由於對掌性環境中(例如於對掌性支撐件(諸如具有結合之對掌性配位體之二氧化矽))

上或在對掌性溶劑存在下)進行氣體-液體或液相層析而進行。應瞭解，當藉由上文所描述之分離程序中之一者將所要立體異構體轉化為另一化學實體時，需要另一步驟來釋放所要形式。替代地，特定立體異構體可藉由使用光學活性試劑、受質、催化劑或溶劑不對稱合成或藉由不對稱轉化將一種對映異構體轉化為另一對映異構體來合成。

【0075】 應理解，本文中對式(I)及式(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之引用分別包括式(I)及式(Ia)之化合物作為游離鹼，或作為其醫藥學上可接受之鹽。因此，在一個實施例中，本發明涉及式(I)化合物。在另一實施例中，本發明涉及式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0076】 醫藥學上可接受之鹽尤其包括描述於Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19中之彼等，或P H Stahl及C G Wermuth編輯之 *Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use*, 第二版 Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011中列出的彼等

【0077】 非醫藥學上可接受之鹽可用作例如式(I)或式(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之製備中的中間物。替代地，式(I)及式(Ia)之非醫藥學上可接受之鹽包括於本文中。

【0078】 合適的醫藥學上可接受之鹽可包括酸加成鹽。

【0079】 此類酸加成鹽可如下形成：藉由使式(I)或式(Ia)之化合物(例如，其含有鹼性胺或其他鹼性官能基)與適當酸視情況於諸如有機溶劑之合適溶劑中發生反應，從而得到可藉由各種方法(包括結晶及過濾)分離之鹽。

【0080】 鹽可在式(I)或式(Ia)之化合物的最終分離及純化期間原位製備。若式(I)或式(Ia)之鹼性化合物分離為鹽，則該化合物之對應游離鹼

形式可藉由此項技術中已知的任何合適之方法(包括用無機或有機鹼處理鹽)來製備。

【0081】 將理解，若式(I)或式(Ia)之化合物含有兩個或更多個鹼性部分，則成鹽之化學計量可包括1當量、2當量或更大當量之酸。此類鹽將含有1個、2個或更多個酸相對離子，例如二鹽酸鹽。式(I)或式(Ia)之化合物醫藥學上可接受之鹽的化學計量及非化學計量形式包括於在本發明之範疇內，包括低於化學計量鹽，例如在相對離子含有多於一個酸性質子的情況下。

【0082】 代表性醫藥學上可接受之酸加成鹽包括但不限於：4-乙醯苯甲酸甲鹽、乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(苯磺酸鹽(besylate))、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、丁酸鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽(樟腦磺酸鹽(camsylate))、癸酸鹽(癸酸鹽(decanoate))、己酸鹽(己酸鹽(hexanoate))、辛酸鹽(辛酸鹽(octanoate))、肉桂酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、2,5-二羥基苯甲酸鹽、二丁二酸鹽、十二烷基硫酸鹽(依託酸鹽)、乙二胺四乙酸鹽(乙二胺四乙酸鹽(ethylenediaminetetraacetate))、依託酸鹽(月桂基硫酸鹽)、乙烷-1,2-二磺酸鹽(乙二磺酸鹽)、乙磺酸鹽(乙磺酸鹽(esylate))、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽(半乳糖二酸鹽(mucate))、龍膽酸鹽(2,5-二羥基苯甲酸鹽)、葡庚糖酸鹽(葡庚糖酸鹽(gluceptate))、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、羥乙酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、馬尿酸鹽、海卓胺(*N,N'*-二(去氫松香基)-乙二胺)、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、氫碘酸鹽、羥基萘甲酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸

鹽(甲磺酸鹽(mesylate))、甲磺醯鹽、半乳糖二酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽(萘二磺酸鹽)、萘-2-磺酸鹽(萘磺酸鹽)、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、對胺基水楊酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽)、泛酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯基乙酸鹽、苯乙基巴比妥酸鹽、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽(甲苯磺酸鹽(tosylate))、焦麩胺酸鹽、丙酮酸鹽、水楊酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、胺基磺酸鹽、硫酸鹽、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(8-氯茶酸鹽)、硫代氰酸鹽、三乙基碘鹽、十一烷酸鹽、十一碳烯酸鹽及戊酸鹽。

【0083】 式(I)或式(Ia)之化合物及其鹽以及包括溶劑合物(包括水合物)、複合物、多晶型物、前藥、放射性標記衍生物的其醫藥學上可接受之鹽及式(I)或式(Ia)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽的立體異構體下文中被稱作「本發明化合物」。

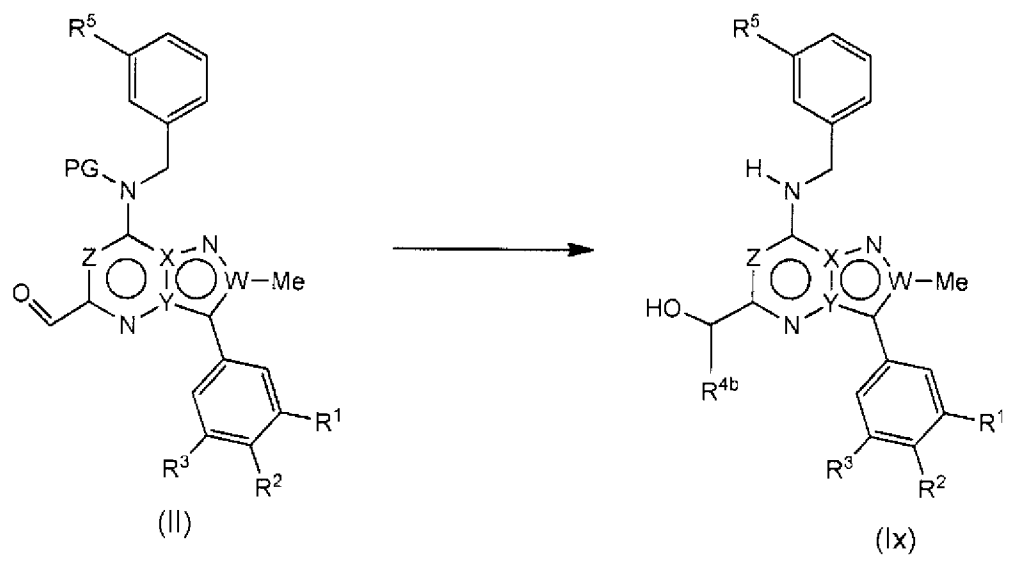
通用途徑

【0084】 本發明化合物可以各種方式製備。在以下反應流程及下文中，除非另外陳述，否則 R^1 至 R^5 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^5 、W、X、Y及Z如第一態樣中所定義。在整個說明書中，通式由羅馬數字(I)、(II)、(III)、(IV)等指定。

化學式(I)之通用途徑

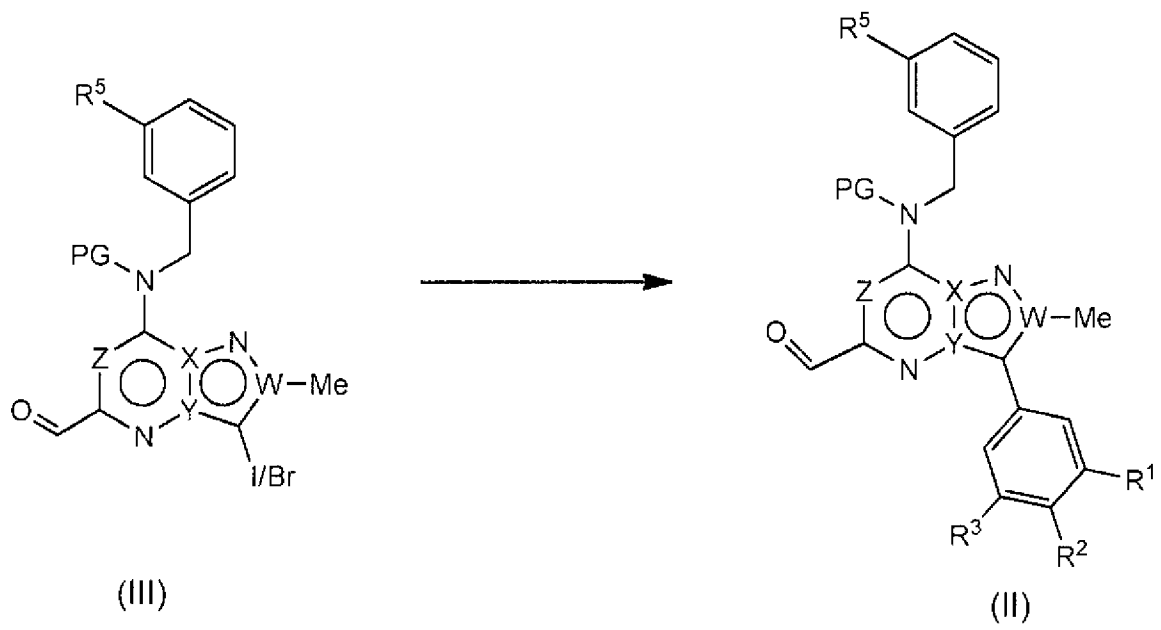
【0085】 式(Ix)之化合物(亦即式(I)化合物，其中 R^{4a} 為H且 R^{4c} 為OH)可根據反應流程1製備：藉由用合適格林納試劑(諸如溴化甲基鎂)在溶劑(例如THF)中處理(II)，繼之以用合適酸(例如4 M HCl在1,4-二噁烷中)在溶劑中(例如甲醇)脫保護。

流程1



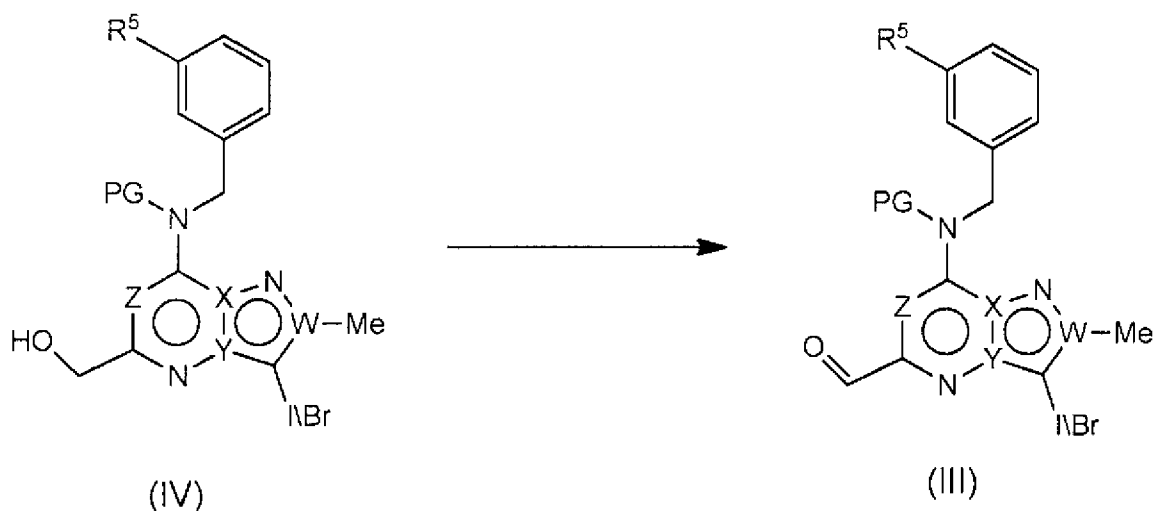
【0086】 式(II)化合物可根據反應流程2製備：在存在催化劑[例如 PdCl₂(dppf)]及鹼(例如氟化鉀)的情況下，藉由用酮酸酯(例如2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)磺醯基)乙-1-醇)在溶劑(例如1,4-二噁烷及水)中處理式(III)化合物。

流程2



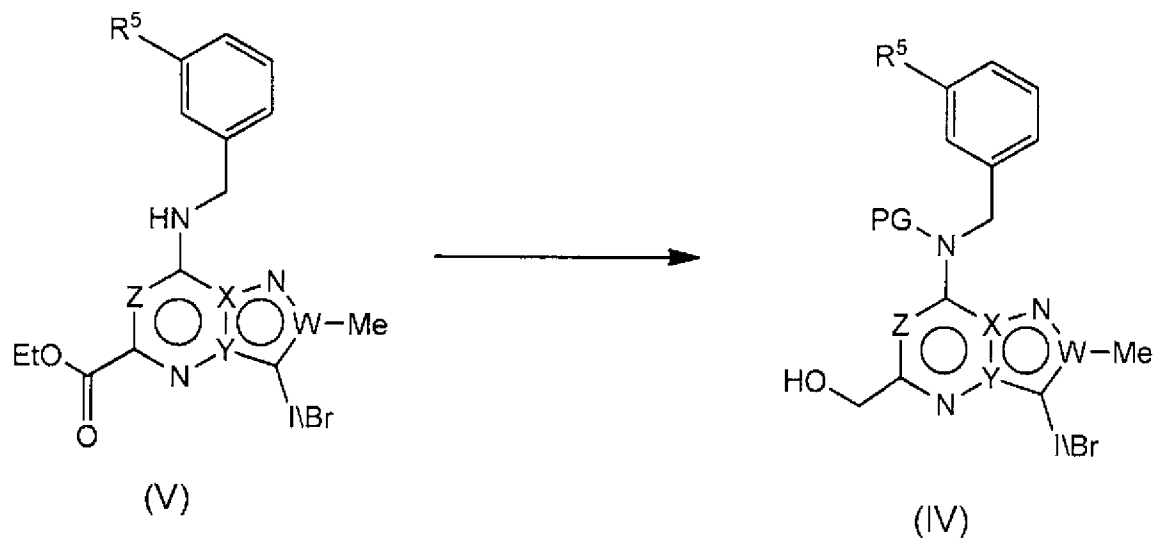
【0087】 式(III)化合物可根據反應流程3由式(IV)化合物製備：藉由用合適氧化劑(例如DMP)在溶劑中(例如DCM)處理(IV)。

流程3



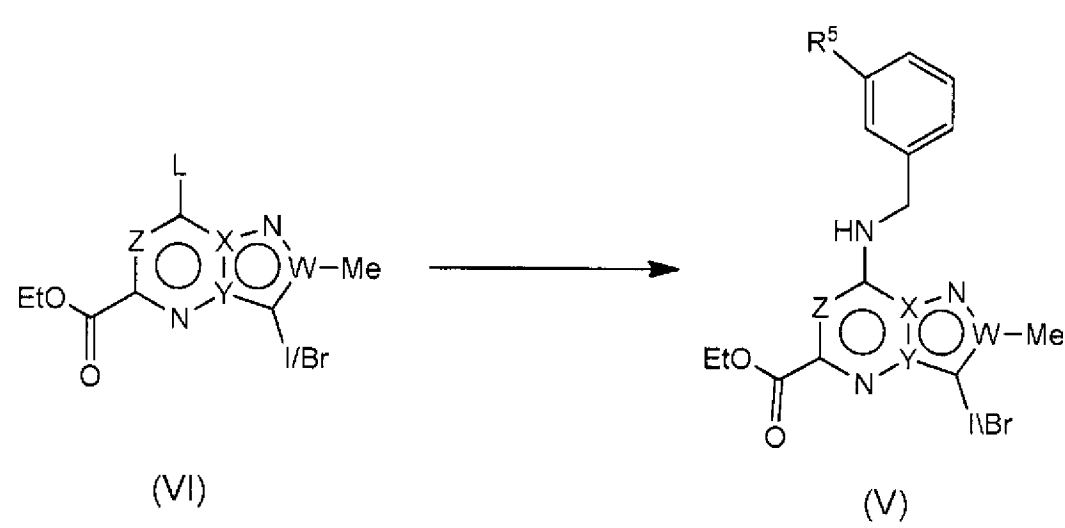
【0088】 式(IV)化合物可根據反應流程4由式(V)化合物製備。首先，胺受適當胺保護基(例如，經由適當試劑(例如二碳酸二-第三丁酯、DIPEA及DMAP於DCM中)處理之胺基甲酸第三丁酯)保護。其次，該酯用合適的還原劑(例如硼氫化鈉)在溶劑(例如乙醇)中還原成一級醇。

流程4



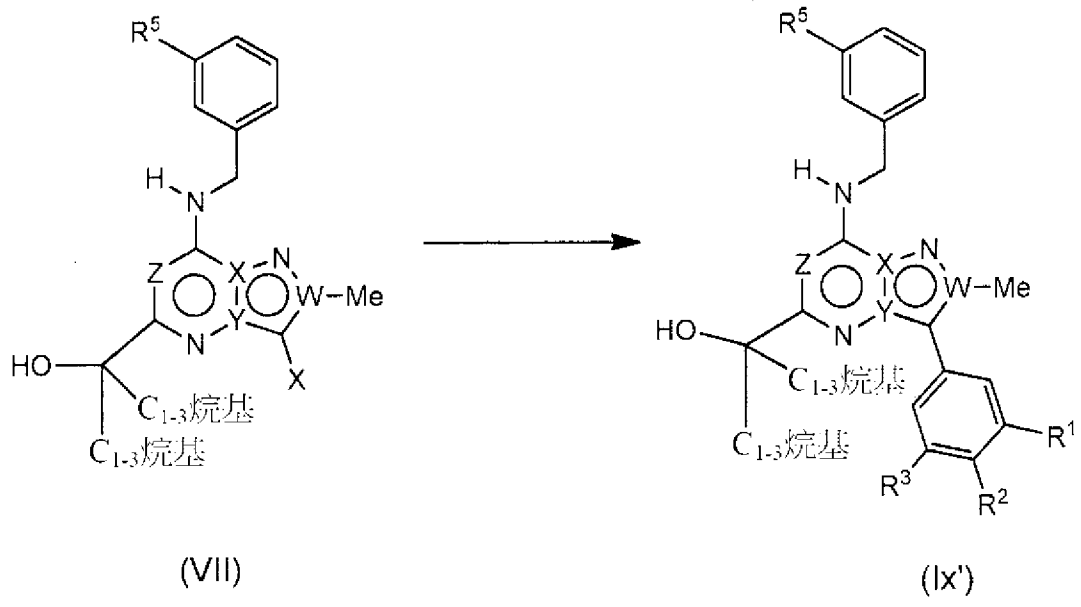
【0089】 式(V)化合物可根據反應流程5由式(VI)化合物(其中L為Cl或Br，或式(VI)化合物的混合物，其中L為Cl及Br)製備：藉由用胺(例如(3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)甲胺)及鹼(例如DIPEA)在溶劑(例如DMSO)中進行處理。

流程5



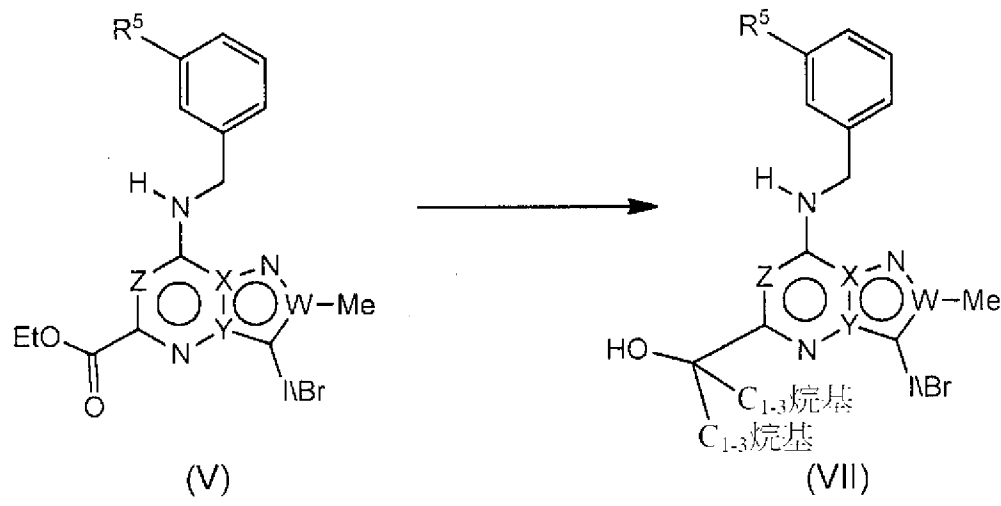
【0090】 式(Ix')化合物(亦即式(I)化合物，其中R^{4a}及R^{4b}為C₁₋₃烷基且R^{4c}為OH)可根據反應流程6製備：在溶劑(例如1,4-二噁烷及水)中存在催化劑[例如PdCl₂(dppf)]以及鹼(例如碳酸鈉)的情況下藉由用酮酸酯(例如N-(3-羥丙基)-2-甲氧基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺)處理(VII)。

流程6



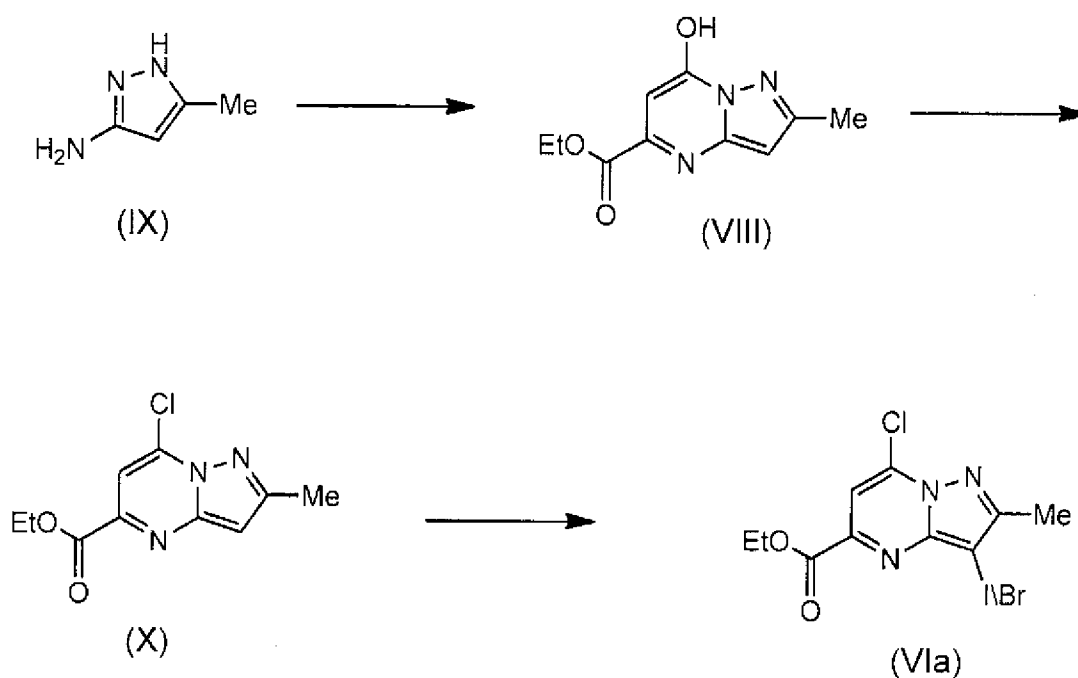
【0091】 式(VII)化合物可根據反應流程7由式(V)化合物製備：藉由用格林納試劑(例如溴化甲基鎂)在溶劑(例如DCM)中進行處理(V)。對於製備(V)，參見流程5。

流程7



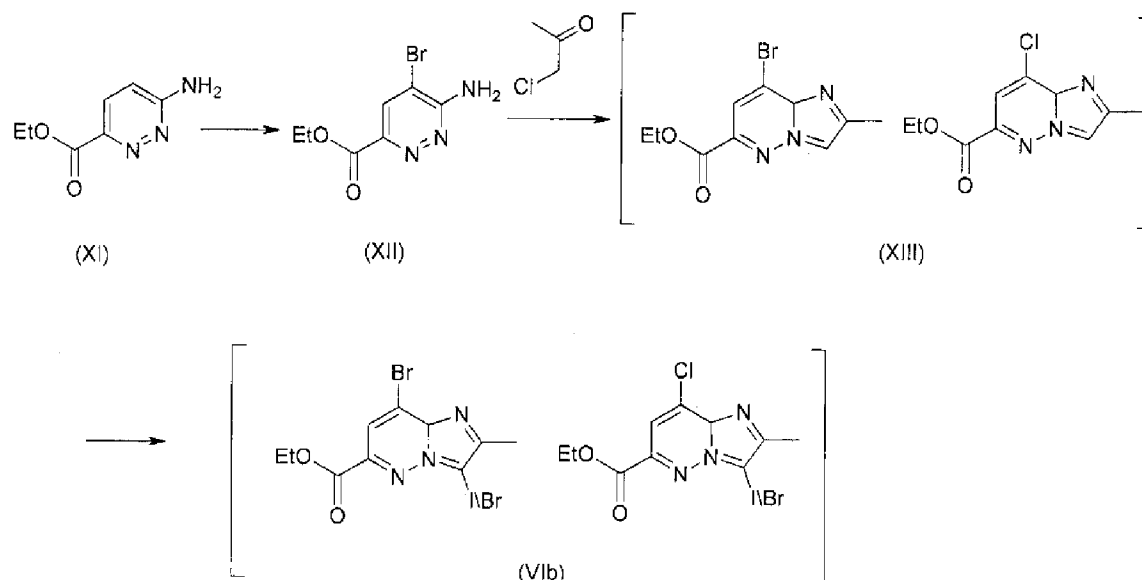
【0092】 式(VIa)化合物(亦即式(VI)化合物(參見流程5)，其中W為C，X為N，Y為C，Z為C且L為Cl)可根據反應流程8製備。首先，式(VIII)化合物可藉由在加熱(例如85℃)下在溶劑(諸如乙醇)中使用酸(諸如HCl)縮合酯(例如草乙酸二乙酯的鈉鹽)及式(IX)化合物以得到式(VIII)化合物而獲得。其次，在加熱下(例如在90℃下)用氯化劑(例如POCl₃)處理(VIII)得到式(X)化合物。用碘或溴源[例如N-碘代丁二醯亞胺NIS)或N-溴代丁二醯亞胺(NBS)]在溶劑(例如DCM)中處理式(X)化合物得到式(VIa)化合物。

流程8



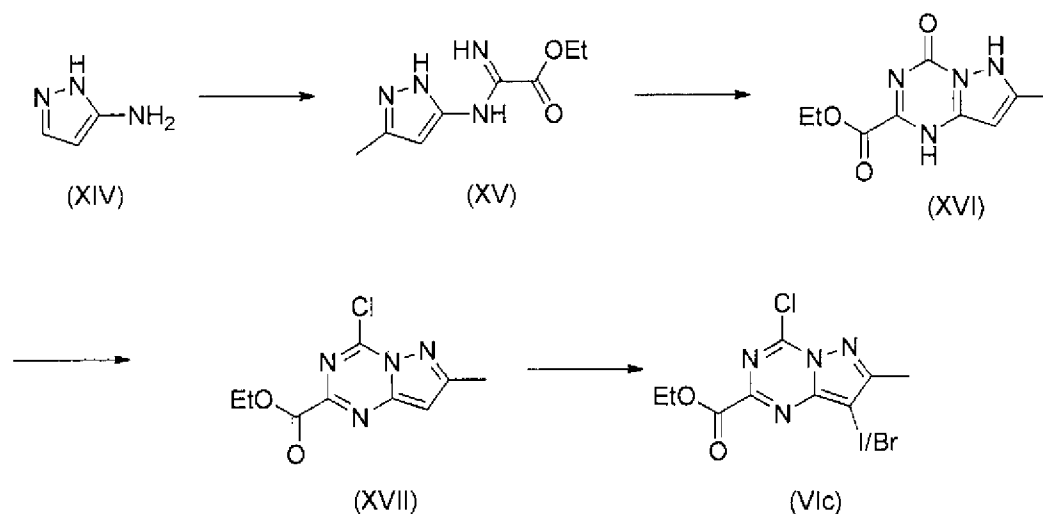
【0093】 式(VIb)化合物(亦即式(VI)化合物(參見流程5)，其中W為C，X為C，Y為N，Z為C且L為Cl及Br)的混合物可根據反應流程9在多個步驟中由化合物(XI)製備。首先，在溶劑(例如甲醇)中用溴化劑(例如N-溴代丁二醯亞胺)及碳酸氫鈉處理式(XI)化合物以得到式(XII)化合物。其次，在高溫下(例如在90℃下)用1-氯丙-2-酮處理式(XII)化合物得到式(XIII)化合物的混合物。在溶劑(例如DMF)中用例如N-碘代丁二醯亞胺或N-溴代丁二醯亞胺碘化或溴化式(XIII)化合物的混合物，得到式(VIb)化合物之混合物。

流程9



【0094】 式(VIc)化合物(亦即式(VI)化合物(參見流程5)，其中W為C，X為N，Y為C，Z為N且L為Cl)可根據反應流程10在多個步驟中由式(XIV)化合物製備。首先，式(XIV)化合物可與氰基甲酸甲酯反應以得到式(XV)化合物。其次，式(XV)化合物可使用羰基二咪唑在溶劑(例如DMSO)中或替代地使用碳酸二乙酯在乙醇鈉及乙醇中環化以得到式(XVI)化合物。式(XVI)化合物隨後可在加熱下(例如在90℃下)使用例如POCl₃氯化以得到式(XVII)化合物。在溶劑(例如DMF)中碘化(使用例如N-碘代丁二醯亞胺)或溴化(使用例如N-溴代丁二醯亞胺)，得到式(VIc)化合物。

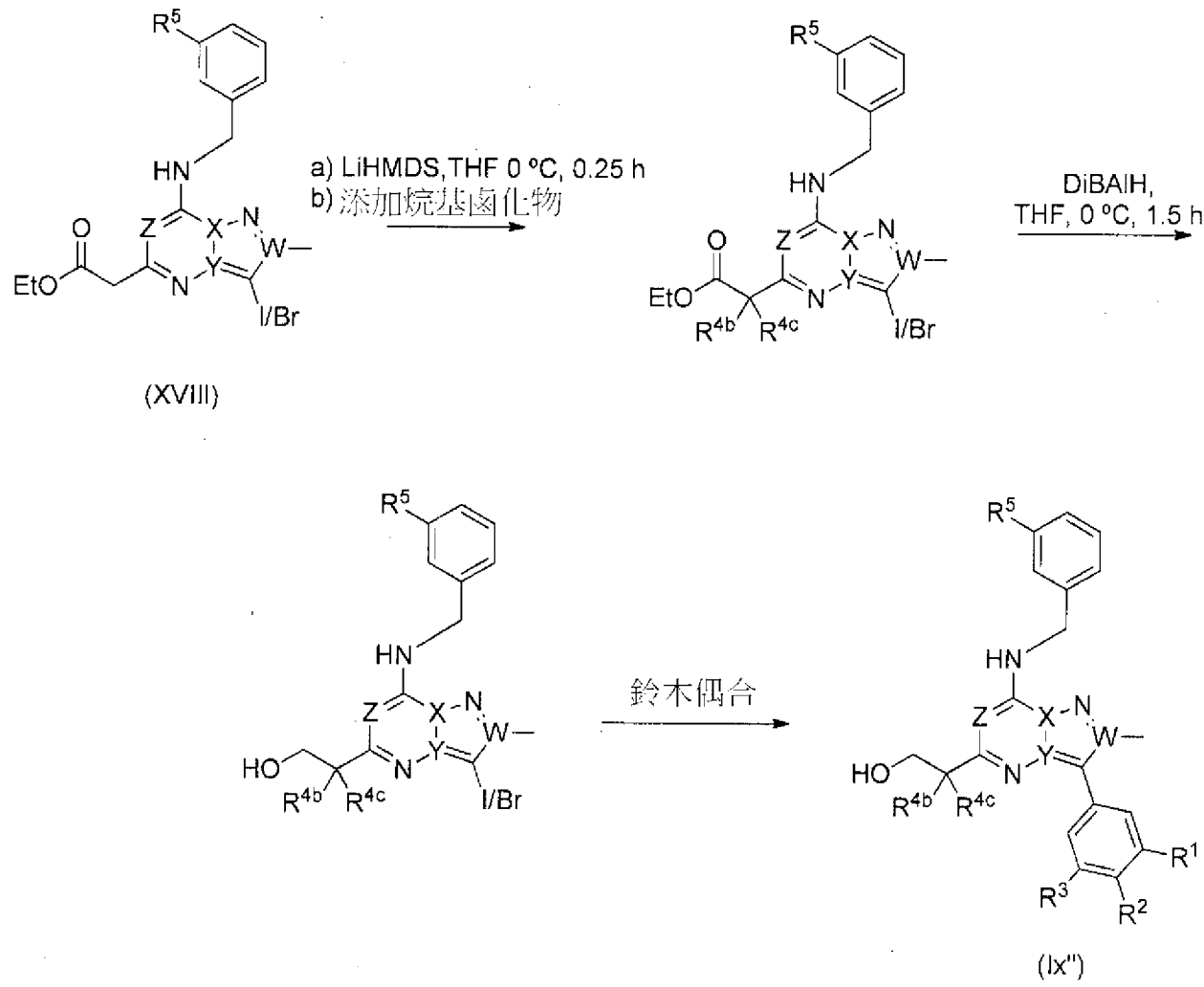
流程10



【0095】 式(Ix'')化合物(亦即式(I)化合物，其中R^{4c}為羥基甲基)可根

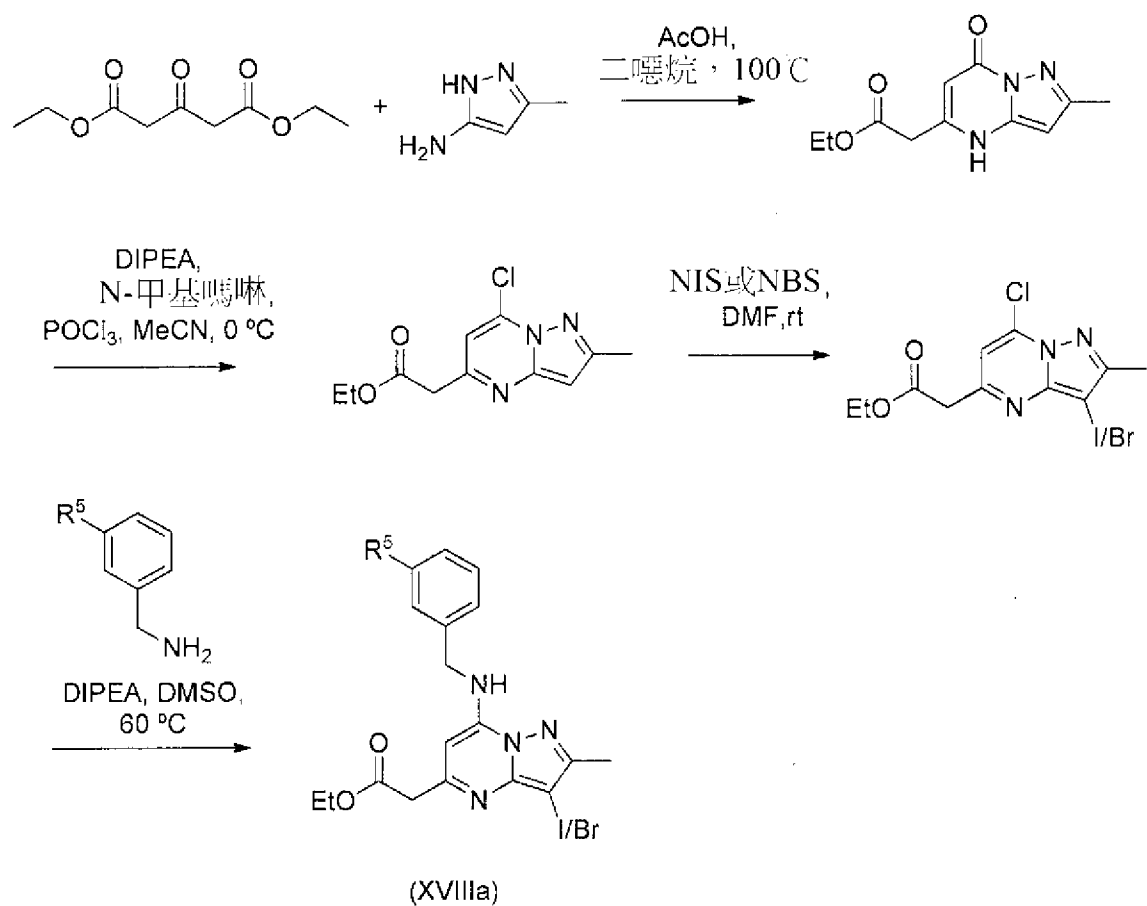
據反應流程11由式(XVIII)化合物製備。

流程11



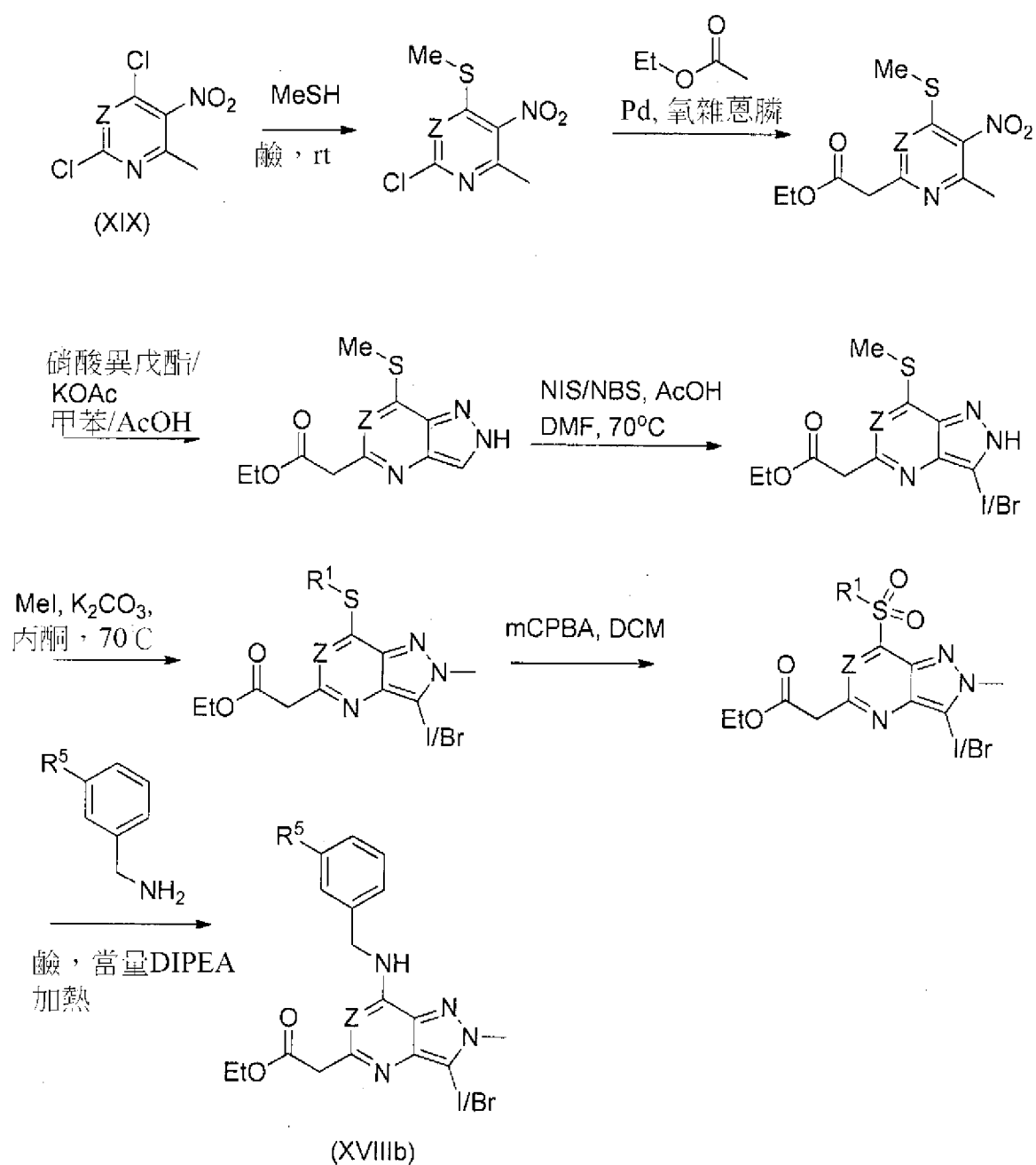
【0096】 式(XVIIIa)化合物(亦即式(XVIII)化合物，其中W為C，X為N，Y為C且Z為C)可根據反應流程12製備。

流程12



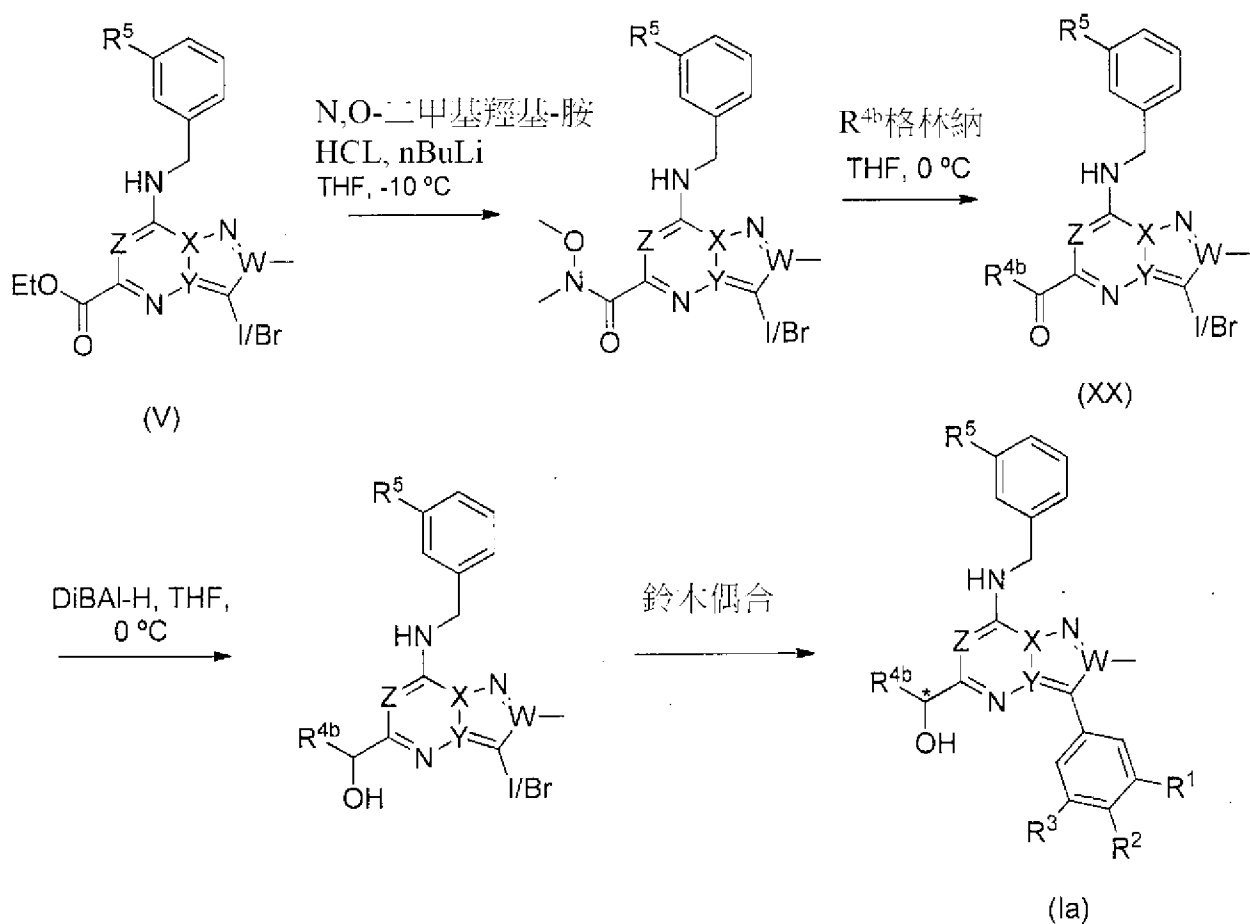
【0097】 式(XVIIIb)化合物(亦即式(XVIII)化合物(來自流程11)，其中W為N，X為C且Y為C)可根據反應流程13由式(XIX)化合物製備。

流程13



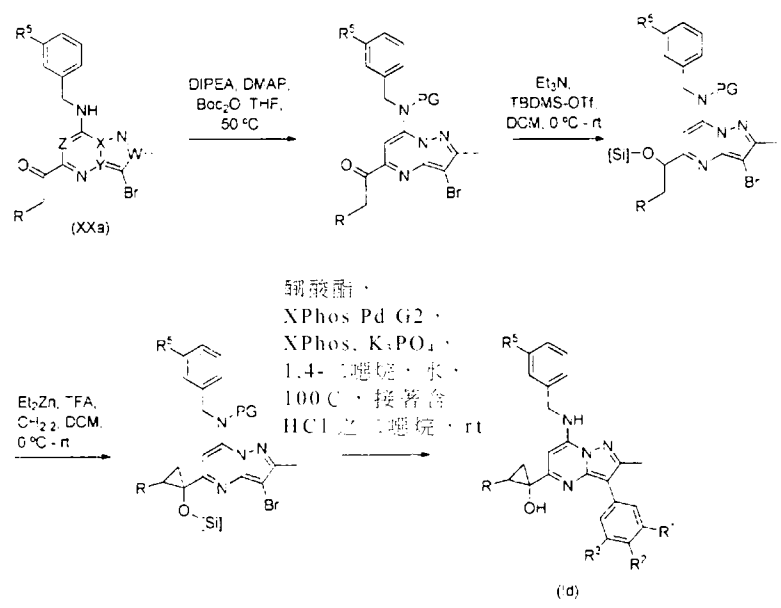
【0098】 替代地，式(Ia)化合物(參見流程1)可根據反應流程14由式(V)化合物(參見流程4)製備。可使用熟習化學工作者熟悉之技術，例如對掌性HPLC將式(Ia)化合物解析成個別對映異構體。

流程14



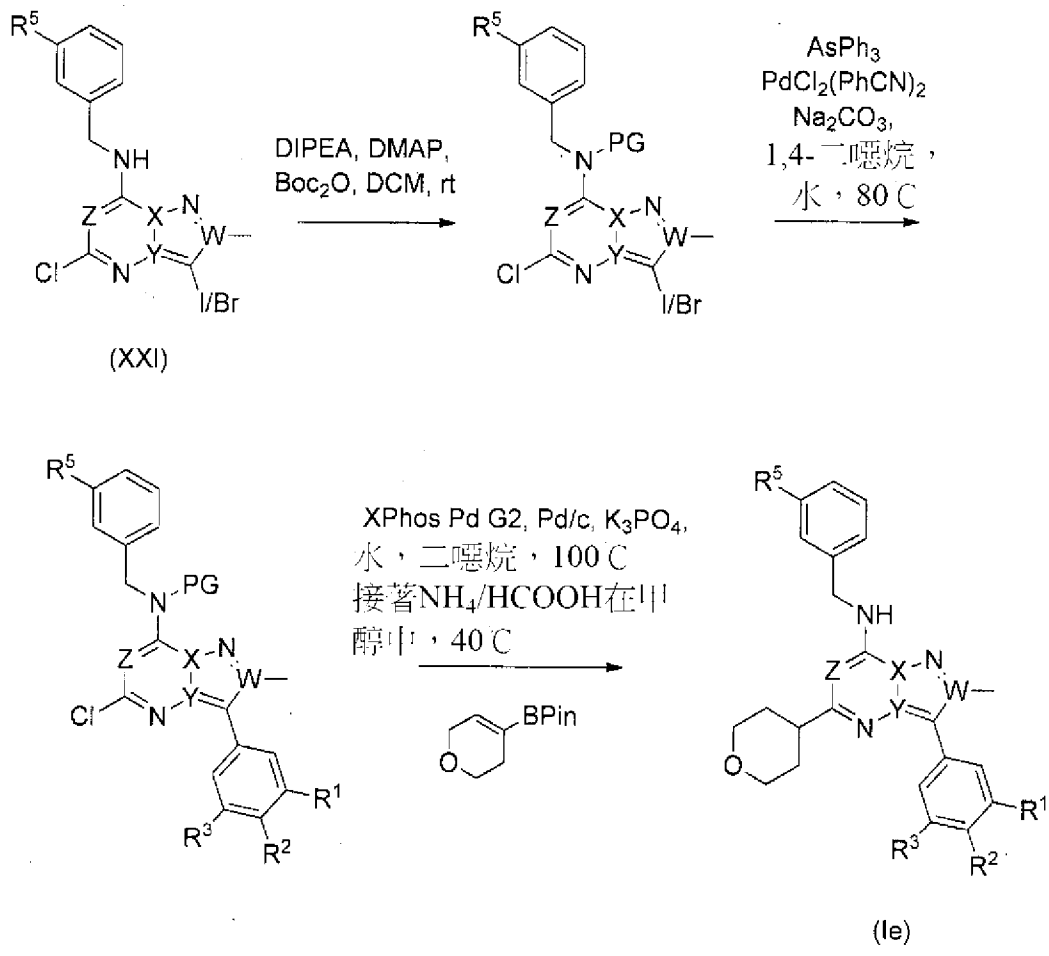
【0099】 式(Id)化合物(亦即通式(I)化合物，其中R^{4a}及R^{4b}連同其等所連接之碳一起形成經為C₁₋₃烷基之一個基團R取代之環丙烷環)可根據反應流程15由式(XXa)化合物製備。在反應流程15中，PG為保護基，諸如第三丁氧基羰基，且[Si]為矽基乙醇保護基，諸如TBDMS。

流程15



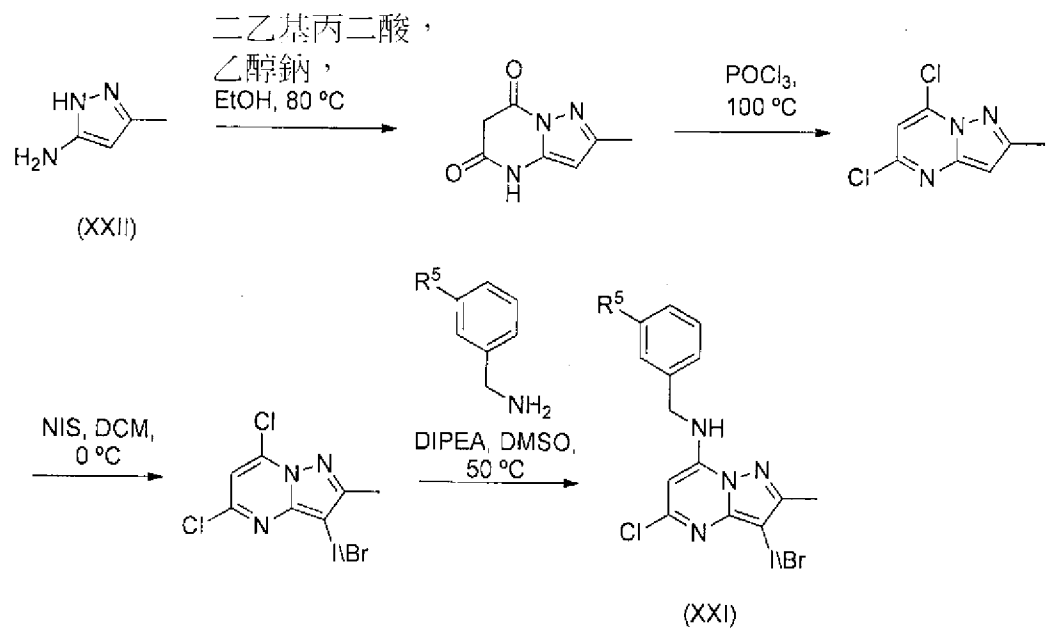
【0100】 式(Ie)化合物(亦即式(I)化合物，其中 R^{4a} 為H，且 R^{4b} 及 R^{4c} 連同其等所連接之碳一起形成未經取代之四氫哌喃環)可根據反應流程15由式(XXI)化合物製備。

流程15



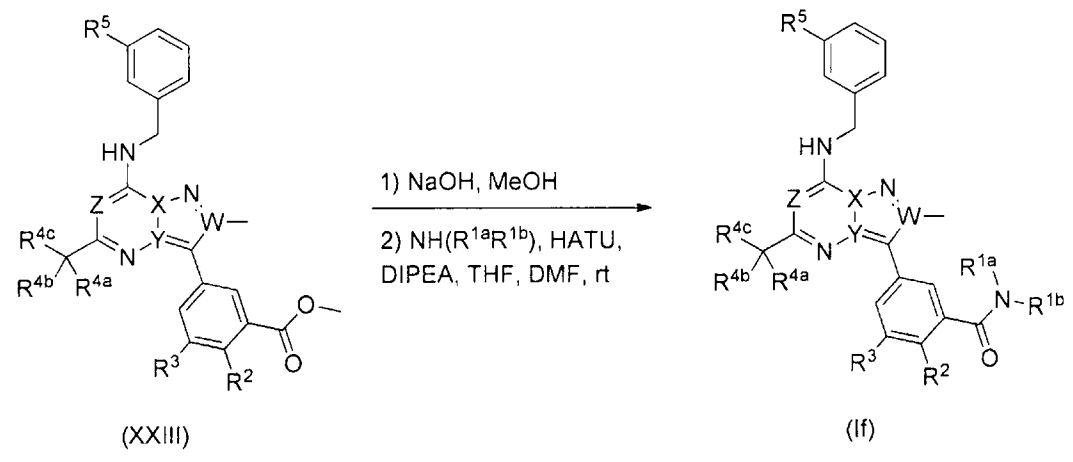
【0101】 式(XXI)化合物可根據反應流程(16)由式(XXII)化合物製備。

流程16



【0102】 熟習化學工作者應瞭解，式(I)化合物亦可藉由R¹處之加工作為最後一個步驟來製備。在反應流程17中，式(If)化合物(亦即式(I)化合物，其中R¹為-C(=O)N(R^{1a}R^{1b}))可由式(XXIII)化合物製備。

流程17



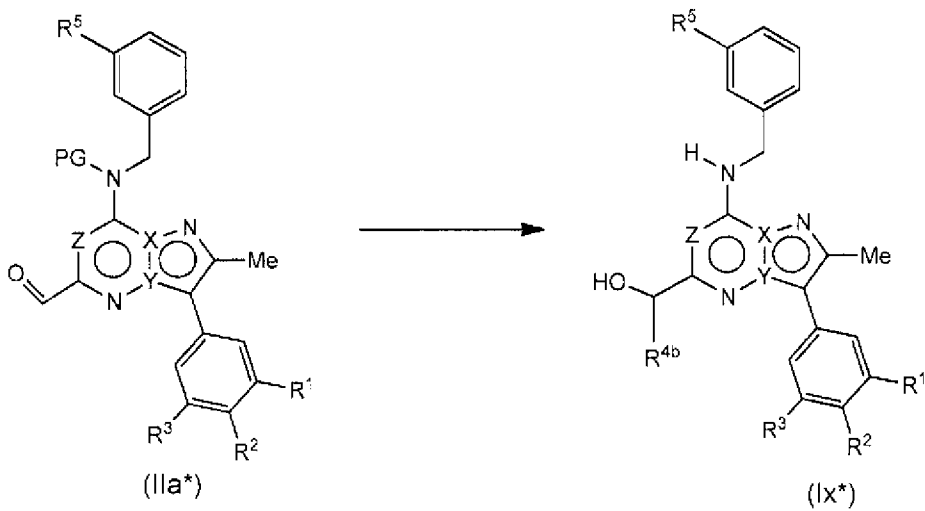
【0103】 熟習化學工作者應瞭解，式(I)化合物可藉由此項技術中已知之方法轉化成其他式(I)化合物。另外，上述反應流程中所描述之中間化合物可轉化成其他中間物且接著使用所描述之方法轉化以提供式(I)化

合物。亦應瞭解，式(I)化合物可使用反應流程中所描述之轉化的不同序列來製備，包括在適當的情況下併入保護/脫保護步驟。

式(Ia)之通用途徑

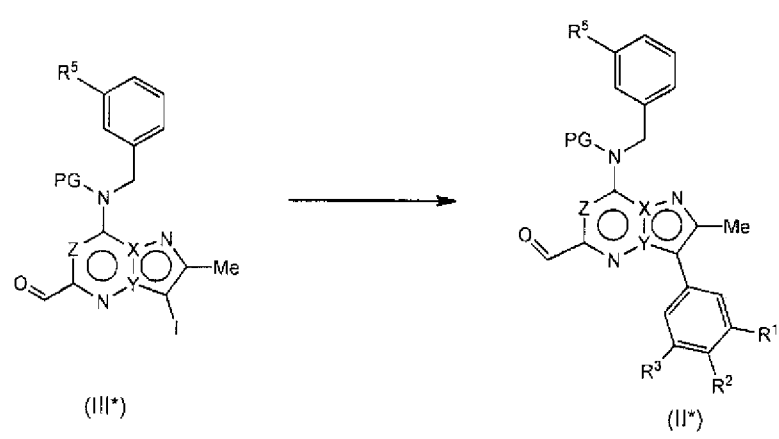
【0104】 式(Ix*)化合物(亦即式(Ia)化合物，其中R^{4a}為H)可根據反應流程1*製備：藉由用合適格林納試劑(諸如溴化甲基鎂)在溶劑(例如THF)中處理(IIa*)，繼之以用合適酸(例如4 M HCl在1,4-二噁烷中)在溶劑中(例如甲醇)脫保護。

流程1*



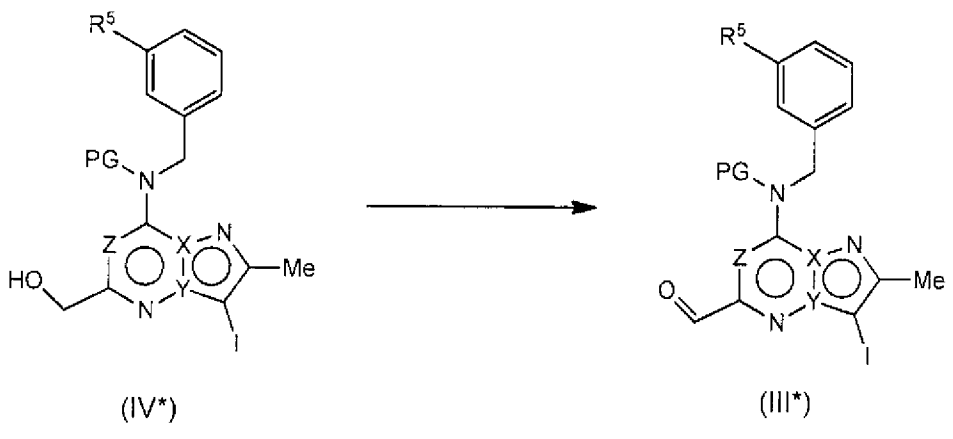
【0105】 式(IIa*)化合物可根據反應流程2a*製備：在存在催化劑[例如PdCl₂(dppf)]及鹼(例如氟化鉀)的情況下，藉由用酮酸酯(例如2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)磺基)乙-1-醇)在溶劑(例如1,4-二噁烷及水)中處理式(IIIa*)化合物。

流程2a*



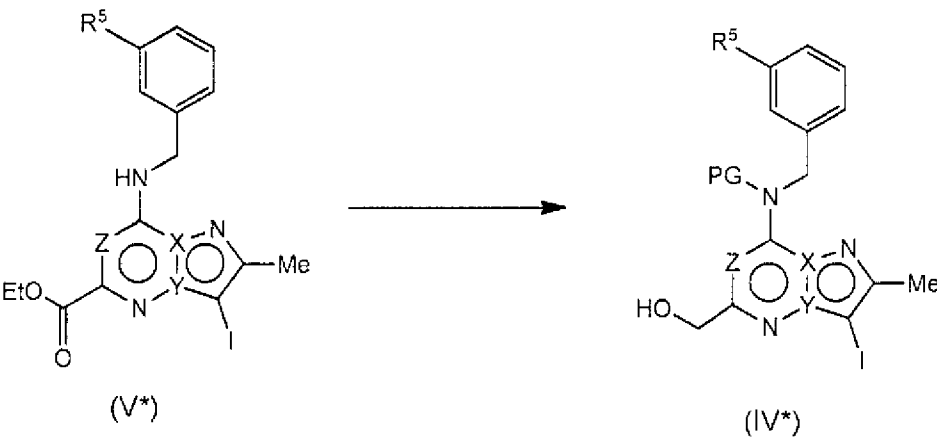
【0106】 式(III*)化合物可根據反應流程3*由式(IV*)化合物製備：藉由用合適氧化劑(例如DMP)在溶劑中(例如DCM)處理(IV*)。

流程3*



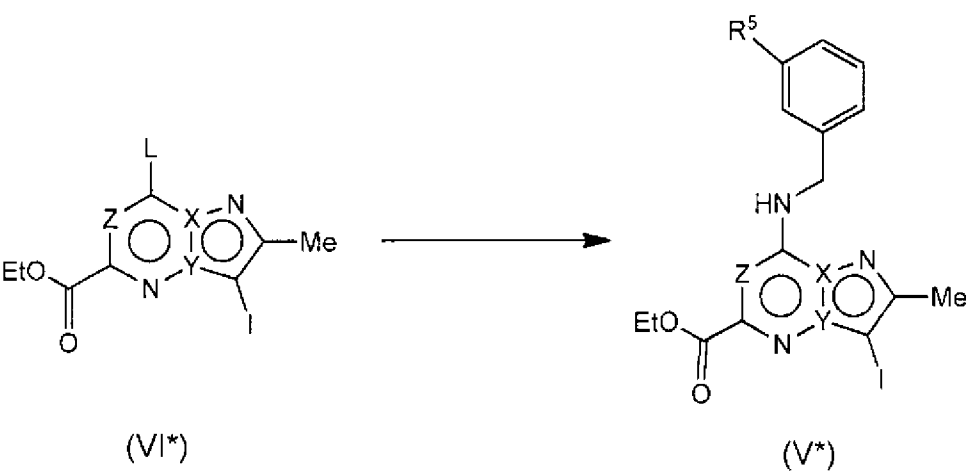
【0107】 式(IV*)化合物可根據反應流程4*由式(V*)化合物製備。首先，胺受適當胺保護基(例如，經由適當試劑(例如二碳酸二-第三丁酯、DIPEA及DMAP於DCM中)處理之胺基甲酸第三丁酯)保護。其次，該酯用合適的還原劑(例如硼氫化鈉)在溶劑(例如乙醇)中還原成一級醇。

流程4*



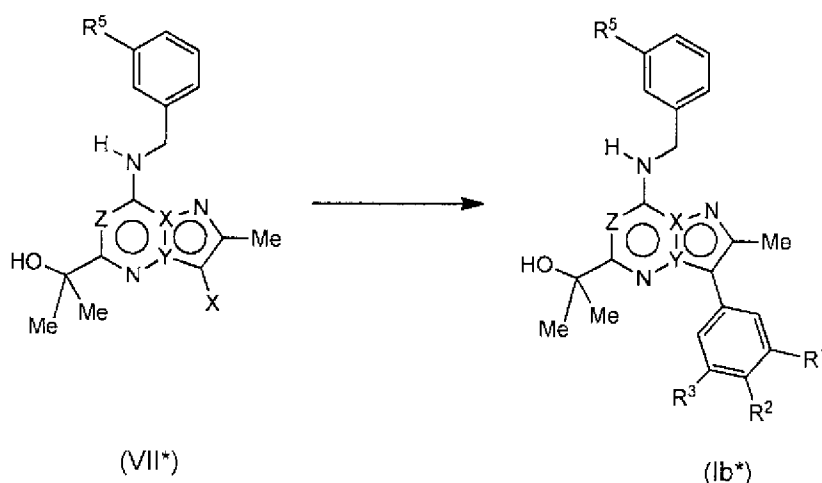
【0108】 式(V*)化合物可根據反應流程5*由式(VI*)化合物(其中L為Cl或Br，或式(VI)化合物的混合物，其中L為Cl及Br)製備：藉由用胺(例如(3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)甲胺)及鹼(例如DIPEA)在溶劑(例如DMSO)中進行處理。

流程5*



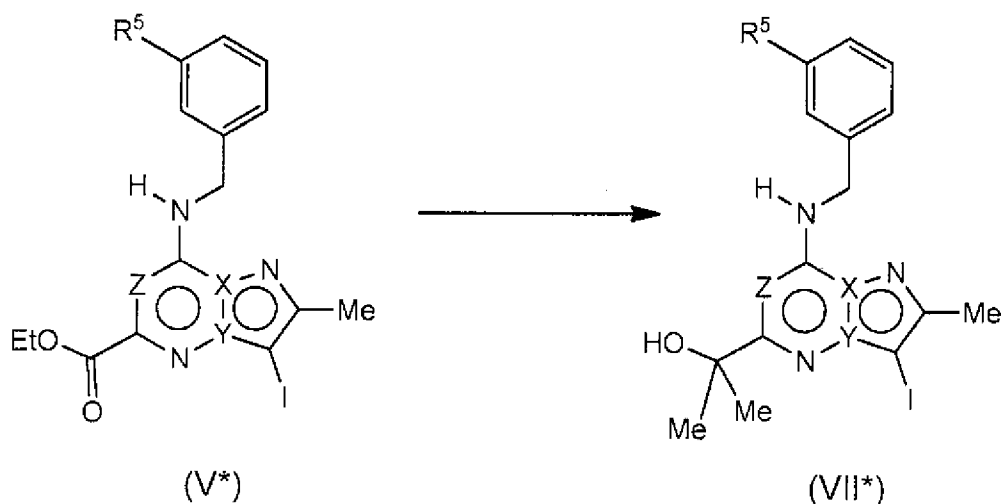
【0109】 式(Ib*)化合物(亦即式(I*)化合物，其中R^{4a}及R^{4b}為甲基)可根據反應流程6製備：在溶劑(例如1,4-二噁烷及水)中存在催化劑(例如PdCl₂(dppf))及鹼(例如碳酸鈉)的情況下藉由用酰胺(例如N-(3-羥丙基)-2-甲氧基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺)處理(VII*)。

流程6*



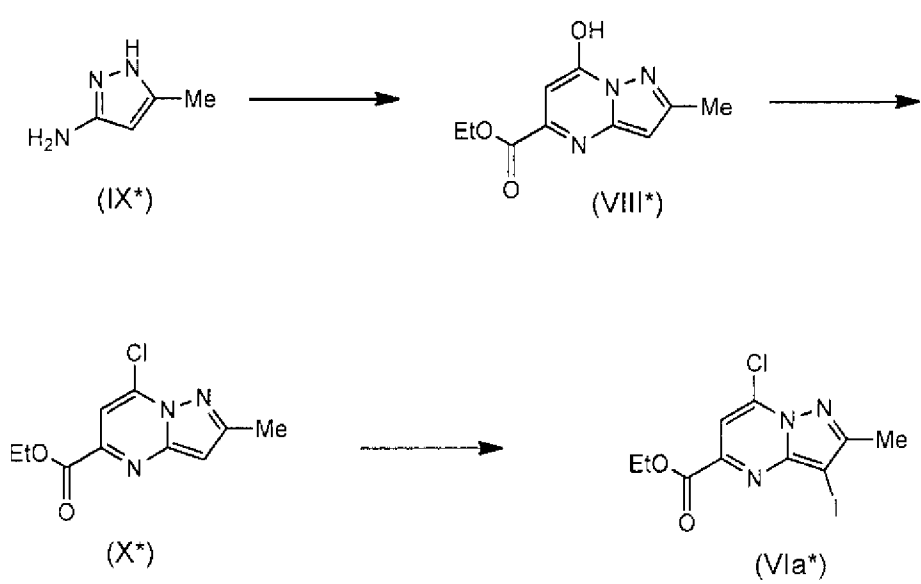
【0110】 式(VII*)化合物可根據反應流程7*由式(V*)化合物製備：藉由用格林納試劑(例如溴化甲基鎂)在溶劑(例如DCM)中處理(V*)。

流程7*



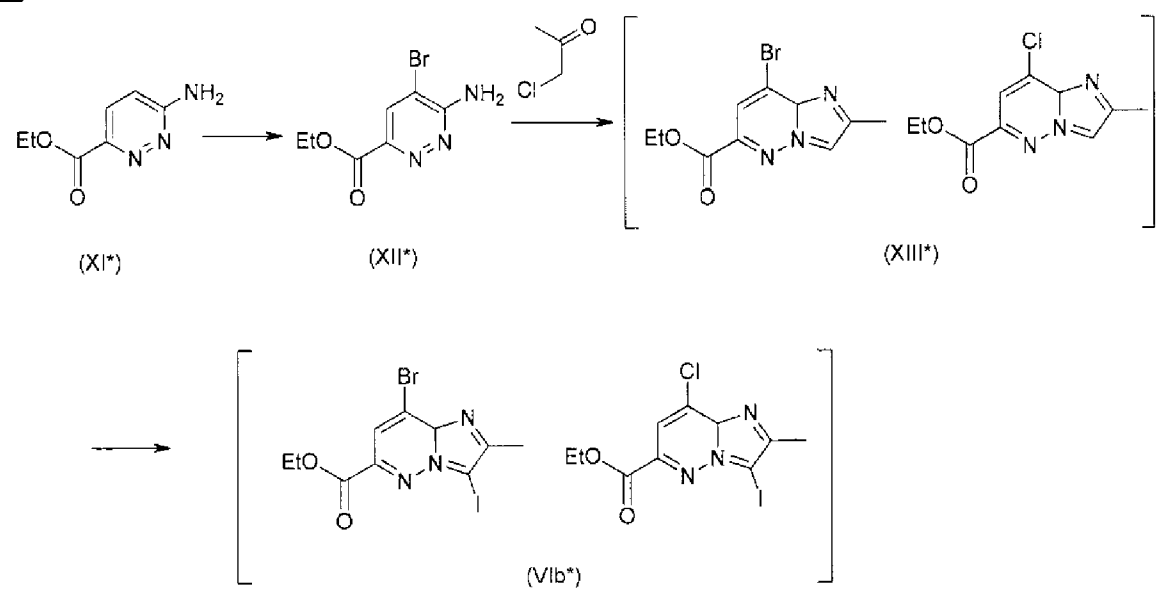
【0111】 式(Via*)化合物(亦即式(VI*)化合物(參見流程5*)，其中X為N，Y為C，Z為C且L為Cl)可根據反應流程8*製備。首先，式(VIII*)化合物可藉由在加熱(例如85℃)下在溶劑(諸如乙醇)中使用酸(諸如HCl)縮合酯(例如草乙酸二乙酯的鈉鹽)及式(IX*)化合物以得到式(VIII*)化合物而獲得。其次，在加熱下(例如在90℃下)用氯化劑(例如POCl₃)處理(VIII*)得到式(X*)化合物。在溶劑(例如DCM)中用碘源(例如NIS)處理式(X*)化合物，得到式(Via*)化合物。

流程8*



【0112】 式(VIb*)化合物的混合物(亦即式(VI*)化合物(參見流程5*)，其中X為C，Y為N，Z為C且L為Cl及Br)可根據反應流程9在多個步驟中由化合物(XI*)製備。首先，在溶劑(例如甲醇)中用溴化劑(例如N-溴代丁二醯亞胺)及碳酸氫鈉處理式(XI*)化合物以得到式(XII*)化合物。其次，在高溫下(例如在90℃下)用1-氯丙-2-酮處理式(XII*)化合物得到式(XIII*)化合物的混合物。在溶劑(例如DMF)中用例如N-碘代丁二醯亞胺碘化式(XIII*)化合物的混合物，得到式(VIb*)化合物之混合物。

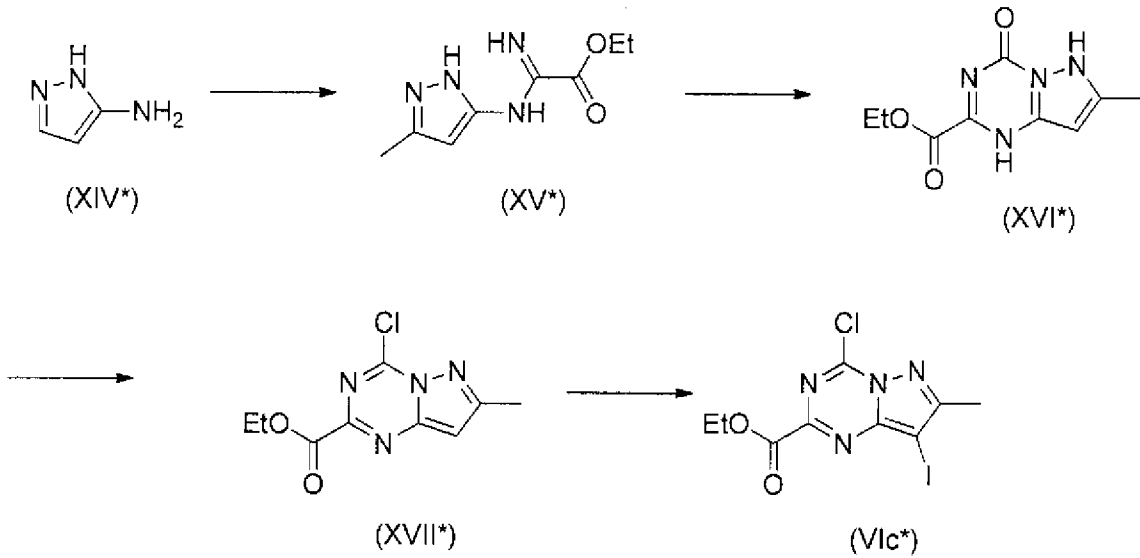
流程9*



【0113】 式(Vic*)化合物(亦即式(VI*)化合物(參見流程5*)，其中X

為N，Y為C，Z為N且L為Cl)可根據反應流程10*在多個步驟中由式(XIV*)化合物製備。首先，式(XIV*)化合物可與氰基甲酸甲酯反應以得到式(XV*)化合物。其次，式(XV*)化合物可使用羰基二咪唑在溶劑(例如DMSO)中或替代地使用碳酸二乙酯在乙醇鈉及乙醇中環化以得到式(XVI*)化合物。式(XVI*)化合物隨後可在加熱下(例如在90°C下)使用例如POCl₃氯化以得到式(XVII*)化合物。在溶劑(例如DMF)中使用例如N-碘代丁二醯亞胺碘化，得到式(Vic*)化合物。

流程10*



【0114】 熟習化學工作者應瞭解，式(Ia)化合物可藉由此項技術中已知之方法轉化成其他式(Ia)化合物。另外，上述反應流程中所描述之中間化合物可轉化成其他中間物且接著使用所描述之方法轉化以提供式(Ia)化合物。亦應瞭解，式(Ia)化合物可使用反應流程中所描述之轉化的不同序列來製備，包括在適當的情況下併入保護/脫保護步驟。

使用方法

【0115】 本發明化合物已展示為PI4KIIIβ之強力抑制劑。此外，本發明化合物為PI4KIIIβ之選擇性抑制劑。本發明化合物可適用於治療或預

防病毒感染及由病毒感染引起或加劇之病症。尤其由病毒感染引起或加劇之病症包括COPD、哮喘、囊腫性纖維化、支氣管擴張症、充血性心臟衰竭、急性呼吸窘迫症候群及急性肺損傷。另外，由鼻病毒感染引起或加劇之病症包括細支氣管炎、中耳炎、鼻竇炎及急性支氣管炎。並且，鼻病毒感染可能對兒童、老年人及免疫抑制人群造成繼發性細菌感染。此類繼發性細菌感染可能造成肺炎。

【0116】 如本文中所使用，「治療(treat或treatment)」參考病症方式：(1)以改善病症或病症之生物表現中之一或多者，(2)以干擾(a)產生病症或為造成病症的原因之生物級聯中之一或多個點或(b)病症之生物表現中之一或多者，(3)以減輕與病症相關之症狀或影響中之一或多者，或(4)以減緩病症之發展或病症之生物表現中之一或多者。

【0117】 如本文中所使用，「患者」係指人類(包括成年人及兒童)或其他動物。在一個實施例中，「患者」係指人類。

【0118】 據設想，本發明化合物可局部投與，例如藉由吸入或經鼻內。吸入係指投與至患者之肺部，無論經由口腔抑或經由鼻腔通道吸入。在一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可局部投與。在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由吸入投與。在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經鼻內投與。在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經眼內投與。在另一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經耳投與。

【0119】 本發明化合物可每天投與一次，或根據給藥方案，多個劑量在給定時間段內以不同時間間隔投與。舉例而言，劑量可每天投與一次、兩次、三次或四次。在一個實施例中，劑量每天投與一次。在另一實

施例中，劑量每天投與兩次。可投與劑量直至達成所要治療效果為止或無限期投與以維持所要治療效果。用於本發明化合物之適合給藥方案取決於彼化合物之藥物動力學特性，諸如吸收分佈及半衰期，其可由熟習此項技術者測定。另外，用於本發明化合物之適合給藥方案(包括投與此類方案之持續時間)取決於所治療之病症、所治療之病症之嚴重度、所治療患者之年齡及身體狀況、待治療之患者之病史、並行療法之性質、所要治療效果及熟習此項技術者之常識及專項知識內之類似因素。此等熟習此項技術者將進一步理解，適合給藥方案可能需要考慮到個別患者對給藥方案之反應或隨時間推移由於個別患者需要變化而進行調整。

【0120】 吸入給藥之典型日劑量在0.2 μg 至0.02 mg/kg總體重，例如0.5 μg 至0.01 mg/kg總體重範圍內。舉例而言，吸入給藥之日劑量可為每位患者20 μg 至2.0 mg，諸如每位患者50 μg 至1.0 mg。

【0121】 另外，本發明化合物可以前藥形式投與。如本文中所使用，本發明化合物之「前藥」為功能衍生物，在向患者投與之後，其在活體內釋放本發明化合物。以前藥形式投與本發明化合物可使熟習此項技術者執行以下中之一或多者：(a)修改化合物之活性在活體內之開始；(b)修改化合物在活體內之作用持續時間；(c)修改化合物在活體內之輸送或分佈；(d)修改化合物在活體內之溶解度；及(e)克服化合物之副作用或遭遇之其他困難。用於製備前藥之典型功能衍生物包括修飾在活體內可化學或酶裂解之化合物。此類修飾，其包括磷酸酯、醯胺、酯、硫酯、碳酸酯及胺基甲酸酯之製備，為一般熟習此項技術者所熟知。

【0122】 雖然不希望受任何特定理論束縛，但本發明化合物被認為能夠抑制宿主細胞酶PI4KIII β 之活性，且由此減少病毒在宿主細胞內進行

複製之能力。許多病毒使用PI4K產生磷脂酰肌醇-4-磷酸酯(PI4P)中富含之膜，該等膜可用作複製平台。病毒複製機制以超分子複合物形式在此等平台上組裝，且PI4P脂質有助於實現病毒RNA合成。此類胞內脂質平台為病毒進行有效自我複製創建更有利的環境。藉由干擾病毒利用PI4K且尤其PI4KIII β 來創建此等脂質平台及促進病毒複製之能力，病毒感染可被治療及/或預防。

【0123】 因此，根據另一態樣，本發明因此提供一種治療病毒感染之方法，該方法包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0124】 根據另一態樣，本發明提供一種治療由病毒感染引起或加劇之病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0125】 根據另一態樣，本發明提供一種治療由病毒感染引起之繼發性細菌感染的方法，該方法包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0126】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於治療。

【0127】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於治療病毒感染。

【0128】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於治療由病毒感染引起或加劇之病症。在一實施例中，該病症為COPD、囊腫性纖維化、支氣管擴張症、哮喘或充血性心臟衰竭。在另一實施例中，該病症為COPD或哮喘。在另一實施例中，該病

症為COPD。

【0129】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其適用於治療由細菌感染引起之繼發性細菌感染。

【0130】 根據另一態樣，本發明提供式(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病毒感染之藥劑。

【0131】 根據另一態樣，本發明提供式(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由病毒感染引起或加劇之病症的藥劑。

【0132】 根據另一態樣，本發明提供式(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由病毒感染引起之繼發性細菌感染的藥劑。

【0133】 在諸如具有受損免疫系統或心肺併發症之在病毒感染後具有升高之患嚴重病症風險的某些患者中，據設想，本發明化合物可防治性投與以便防止感染且由此避免病症惡化，該病症例如COPD、囊腫性纖維化、支氣管擴張症、哮喘或充血性心臟衰竭。應瞭解，「預防」並非絕對的術語。在藥物中，「預防」應理解為指代防治性投與藥物以實質上減少病症之可能性或嚴重程度或延遲此類病症之開始。防治性投與在存在升高的感染風險時可為尤其合理的，例如，在冬季月份期間就HRV而言。

【0134】 根據另一態樣，本發明提供一種預防病毒感染之方法，該方法包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0135】 根據另一態樣，本發明提供一種預防由病毒感染引起或加劇之病症的方法，該方法包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，該病症為COPD、囊腫性纖維化、支氣

管擴張症、哮喘或充血性心臟衰竭。在另一實施例中，該病症為COPD或哮喘。在另一實施例中，該病症為COPD。

【0136】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防病毒感染。

【0137】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防由病毒感染引起或加劇之病症。在一實施例中，該病症為COPD、囊腫性纖維化、支氣管擴張症、哮喘或充血性心臟衰竭。在另一實施例中，該病症為COPD或哮喘。在另一實施例中，該病症為COPD。

【0138】 根據另一態樣，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以預防病毒感染之藥劑。

【0139】 根據另一態樣，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以預防由病毒感染引起或加劇之病症的藥劑。在一實施例中，該病症為COPD、囊腫性纖維化、支氣管擴張症、哮喘或充血性心臟衰竭。在另一實施例中，該病症為COPD或哮喘。在另一實施例中，該病症為COPD。

【0140】 另外，若健康人類將暴露於升高之病毒感染風險，例如在SARS爆發期間或當若干居民已感染HRV感染時在護理或照護家庭環境中，則可向健康人類防治性投予本發明化合物。因此，根據另一態樣，本發明提供一種預防病毒感染之方法，包含向有需要之人類投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0141】 以下實施例應用於與醫療用途相關之上述態樣中之每一者。在一實施例中，病毒為單股RNA病毒。在另一實施例中，該病毒為

正義、單股RNA病毒。在一實施例中，病毒感染為人鼻病毒(HRV)。在另一實施例中，該病毒感染為HRV，其中由該病毒引起之病症為感冒。在另一實施例中，病毒感染為HRV，其中由該病毒引起之病症為細支氣管炎、肺炎、中耳炎、鼻竇炎或急性支氣管炎。在另一實施例中，繼發性細菌感染引起肺炎。在另一實施例中，由病毒加劇之病症為COPD、囊腫性纖維化、支氣管擴張症、哮喘或充血性心臟衰竭。在另一實施例中，HRV為HRV-A。在另一實施例中，HRV為HRV-B。在另一實施例中，HRV為HRV-C。在另一實施例中，式(I)化合物在HRV之鼻症狀之開始處投與，以防止肺部HRV感染，從而減少哮喘惡化之頻率及嚴重性。在另一實施例中，式(I)化合物在HRV之鼻症狀之開始處投與，以防止肺部HRV感染，從而減少COPD惡化之頻率及嚴重性。在另一實施例中，式(I)化合物在HRV之鼻症狀之開始處投與，以防止肺部HRV感染，從而減少囊腫性纖維化惡化之頻率及嚴重性。在另一實施例中，式(I)化合物在HRV之鼻症狀之開始處投與，以防止肺部HRV感染，從而減少充血性心臟衰竭惡化之頻率及嚴重性。

【0142】 在一實施例中，病毒感染為冠狀病毒，其中疾病或病況為嚴重急性呼吸道症候群(severe acute respiratory syndrome；SARS)。

調配物

【0143】 本發明化合物將通常(但未必)在向患者投藥之前調配成醫藥調配物。根據另一態樣，本發明提供一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含式(I)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。根據另一態樣，本發明提供一種用於治療病毒感染之醫藥調配物，該醫藥調配物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。根據另一態樣，本發明

提供一種用於治療由病毒感染引起或加劇之疾病的醫藥調配物，該醫藥調配物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。根據另一態樣，本發明提供一種用於治療由病毒感染引起之繼發性細菌感染的醫藥調配物，該醫藥調配物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。根據另一態樣，本發明提供一種用於預防病毒感染之醫藥調配物，該醫藥調配物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。根據另一態樣，本發明提供一種用於預防由病毒感染引起或加劇之疾病的醫藥調配物，該醫藥調配物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0144】如本文中所使用，「醫藥學上可接受之賦形劑」係指賦予醫藥調配物形狀或稠度所涉及的醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑。各賦形劑必須在共混時與醫藥調配物之其他成分相容，以便避免在向患者投與時將實質上降低本發明化合物之功效的相互作用及將產生並非醫藥學上可接受之醫藥調配物的相互作用。另外，各賦形劑當然必須為醫藥學上可接受的，例如具有足夠高純度。

【0145】據設想，本發明化合物可局部投與，例如藉由吸入、經鼻內、經皮、經眼內或經耳。

【0146】根據另一態樣，本發明涉及一種例如呈乾粉、氣霧、懸浮液或溶液調配物形式之劑型，其適用於藉由吸入向患者投與。

【0147】用於藉由吸入傳送至肺部之乾粉調配物通常包含呈細粉狀粉末形式之本發明化合物以及呈細粉狀粉末形式之一或多種醫藥學上可接受的賦形劑。尤其適合於乾粉之醫藥學上可接受之賦形劑為一般熟習此項技術者已知且包括乳糖、澱粉、甘露醇及單糖、二糖及多糖。細粉狀粉末可藉由例如微粉化及碾磨製備。通常，大小減小(例如，微粉化)之化合物

可由約1微米至約10微米(例如如使用雷射繞射所量測)之 D_{50} 值限定。

【0148】 可經由儲集型乾粉吸入器(reservoir dry powder inhaler ; RDPI)向患者投與乾粉，該儲集型乾粉吸入器具有適用於儲存呈乾粉形式之多個(未計量劑量)藥劑之儲集器。RDPI典型地包括用於自儲集器計量各藥劑劑量至傳送位置的構件。舉例而言，計量構件可包含計量杯，其可自第一位置移動至第二位置，在第一位置處，該杯可充滿來自儲集器之藥劑，在第二位置處，經計量藥劑劑量可供患者吸入。

【0149】 根據本發明使用之乾粉調配物可經由吸入裝置投與。作為一實例，此類裝置可涵蓋(例如)明膠之膠囊及盒或(例如)層壓鋁箔之泡殼。在各種實施例中，各膠囊、盒或泡殼可含有根據本文呈現之教示的劑量之調配物。吸入裝置之實例可包括意欲用於傳送單位劑量或多劑量之調配物之彼等，其包括本文所闡述之所有裝置。作為一實例，就多劑量傳送而言，調配物可預計量(例如如同DISKUS，參見GB2242134，美國專利第6,032,666號、第5,860,419號、第5,873,360號、第5,590,645號、第6,378,519號及第6,536,427號或Diskhaler，參見GB 2178965、2129691及2169265，US專利第4,778,054號、第4,811,731號、第5,035,237號)或使用中計量(例如如同Turbuhaler，參見歐洲專利69715，或在描述於美國專利第6,321,747號中之裝置中)。單元劑量裝置之實例為ROTAHALER (參見GB 2064336)。在一個實施例中，DISKUS吸入裝置包含自基底薄片形成之長形的帶材，基底薄片具有沿其長度安置之複數個凹槽及可剝離地密封到其上之蓋薄片以界定複數個容器，各容器其中具有含有化合物之可吸入調配物，該可吸入調配物視情況具有本文教示之其他賦形劑及添加劑。可剝離密封件為工程化密封件，且在一個實施例中，工程化密封件為

氣密密封件。較佳地，帶材具有足夠可撓性以捲繞成卷。蓋薄片及基底薄片將較佳地具有前端部分，其並未密封至彼此，且前端部分中之至少一者經構建以附接至卷桿構件。並且，較佳地，基底薄片及蓋薄片之間的工程化密封件在其全部寬度上延伸。蓋薄片可較佳地在基底薄片之第一端的縱向方向上自基底薄片剝離。

【0150】 乾粉調配物亦可存在於吸入裝置中，該吸入裝置准許獨立容納調配物之兩個不同組分。因此，舉例而言，此等組分可同時投予但分開地儲存，例如，以分離醫藥調配物形式，例如如WO 03/061743 A1、WO 2007/012871 A1、WO 2007/068896以及美國專利第8,113,199號、第8,161,968號、第8,511,304號、第8,534,281號、第8,746,242號及第9,333,310號中所描述。

【0151】 在一個實施例中，准許獨立容納組分的吸入裝置為具有兩個可剝離泡殼帶之吸入器裝置，各帶在沿其長度配置之泡殼袋中，例如，各泡殼帶內之多個容器，含有預計量劑量，例如ELLIPTA。該裝置具有內部分度機構，每次裝置經致動時，該內部分度機構剝離打開各帶材之袋並置放泡殼，使得各帶材之各新曝露的劑量靠近與裝置之吹嘴連通的集管。當患者在吹嘴處吸入時，各劑量自其相關的袋經同步抽取至集管中並經由吹嘴曳出至患者的呼吸道中。允許獨立容納不同組分之另一裝置為Innovata之DUOHALER。此外，除同步傳送之外，吸入裝置之各種結構提供自裝置依序傳送或獨立傳送醫藥調配物。

【0152】 替代地，乾粉可存在於膠囊(例如明膠或塑膠)、盒或泡殼包裝中以供多劑量乾粉吸入器(multi-dose dry powder inhaler；MDPI)使用。MDPI為吸入器，其中藥物包含於含有(或以其他方式攜帶)多個限定

劑量(或其部分)藥物之多劑量包裝內。當乾粉呈現為泡殼包裝時，其包含用於容納呈乾粉形式之藥物的多個泡殼。泡殼典型地以規則方式配置以便於自其釋放藥物。舉例而言，泡殼可以大體圓形方式配置於盤形式泡殼包裝上，或該等泡殼可為長形的，例如包含條狀或帶狀。各膠囊、盒或泡殼可例如含有200 µg至10 mg式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0153】 氣霧劑可藉由將本發明化合物懸浮或溶解於液化推進劑中而形成。合適的推進劑包括鹵碳、烴及其他液化氣體。代表性推進劑包括：三氯氟甲烷(推進劑11)、二氯氟甲烷(推進劑12)、二氯四氟乙烷(推進劑114)、四氟乙烷(HFA-134a)、1,1-二氟乙烷(HFA-152a)、二氟甲烷(HFA-32)、五氟乙烷(HFA-12)、七氟丙烷(HFA-227a)、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、異丁烷及戊烷。包含本發明化合物之氣霧劑將通常經由定劑量吸入器(MDI)投與患者。此類裝置為熟習此項技術者已知的。

【0154】 氣霧劑可含有通常與MDI一起使用的其他醫藥學上可接受之賦形劑(諸如表面活性劑、潤滑劑、共溶劑及其他賦形劑)以改良調配物之物理穩定性，以改良閥門效能，以改良可溶性或以改良味道。

【0155】 根據另一態樣，提供一種醫藥學氣霧劑調配物，該醫藥學氣霧劑調配物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及碳氟化合物或含氫氯氟碳化合物作為推進劑，視情況與表面活性劑及/或共溶劑合併。

【0156】 根據一實施例，推進劑係選自1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷及其混合物。

【0157】 本發明之調配物可藉由添加合適緩衝劑緩衝。

【0158】 可調配用於吸入器或吹入器之膠囊及盒(例如由明膠組成之

膠囊及盒)使其含有用於吸入本發明化合物之粉末混合物及諸如乳糖或澱粉之適合粉末基質。各膠囊或盒通常可含有200 µg至10 mg本發明化合物。替代地，本發明化合物可在無諸如乳糖之賦形劑的情況下存在。

【0159】 本發明化合物在根據本發明之局部調配物中之比例取決於將製備之調配物的精確類型，但通常將在0.01重量%至10重量%範圍內。通常，對於大部分類型之製劑，所使用之比例將在0.05%至1%，例如0.1%至0.5%範圍內。

【0160】 氣霧劑調配物經較佳配置以使得各計量劑量或「一股」氣霧劑含有20 µg至10 mg，較佳20 µg至5 mg，更佳約20 µg至0.5 mg本發明化合物。投與可能每日一次或每日若干次，例如2次、3次、4次或8次，每次提供例如1個、2個或3個劑量。氣霧劑之總體每日劑量將在20 µg至2.0 mg，例如50 µg至1.0 mg範圍內。總體每日劑量及由吸入器或吹入器中之膠囊及盒遞送之經計量劑量通常將為用氣霧劑調配物遞送之劑量的兩倍。

【0161】 就懸浮氣霧劑調配物而言，顆粒(例如微粉化)藥物之顆粒大小應足以准許在投與氣霧劑調配物之後將實質上全部藥物吸入肺中，且因此將小於100微米，合乎需要地小於20微米，且尤其在1微米至10微米，諸如1微米至5微米，更佳2微米至3微米範圍內。

【0162】 本發明調配物可藉由將藥物及本發明化合物在適當容器中分散或溶解於選定推進劑中，例如藉助於音波處理或高剪切混合器而製備。該製程在受控濕度條件下理想地進行。

【0163】 根據本發明之氣霧劑調配物的化學及物理穩定性及醫藥學上接受性可藉由熟習此項技術者眾所周知之技術測定。因此，舉例而言組

分之化學穩定性可藉由HPLC分析測定，例如，在產物長期儲存之後。物理穩定性資料可自其他習知分析技術，諸如藉由洩漏測試，藉由閥遞送分析(每次致動時之平均發射重量)，藉由劑量再現性分析(每次致動時之活性成分)及噴霧分佈分析獲得。

【0164】 根據本發明之懸浮氣霧劑調配物的穩定性可藉由習知技術，例如藉由使用背光散射儀器量測絮凝大小分佈或藉由階式衝擊量測粒度分佈或藉由「二室碰撞取樣器(twin impinger)」分析製程量測。如本文中所使用，參考「二室碰撞取樣器」分析意謂如在British Pharmacopoeia 1988，第A204-207頁，附錄XVIIC中所定義之「Determination of the deposition of the emitted dose in pressurised inhalations using apparatus A」。此類技術能夠計算氣霧劑調配物之「可呼吸部分」。一種用於計算「可呼吸部分」之方法為參考使用上文所描述的二室碰撞取樣器方法計算之「細顆粒部分」，其為在每次致動時收集在下部衝擊腔室中之活性成分的量，表現為在每次致動時遞送之活性成分總量的百分比。

【0165】 術語「計量劑量吸入器」或MDI意謂包含罐、覆蓋該罐之緊固蓋子及位於蓋子中之調配物計量閥的部件。MDI系統包括合適之導流(channelling)裝置。合適之導流裝置包含例如閥致動器及圓柱或錐狀物，藥物可通過其自填滿之罐經由計量閥遞送至患者之鼻或口中，諸如銜嘴致動器。

【0166】 MDI罐通常包含能夠承受所使用之推進劑之蒸汽壓的容器，諸如塑膠或塑膠塗佈之玻璃瓶或較佳金屬罐，例如可視情況經陽極氧化、漆塗佈及/或塑膠塗佈之鋁或其合金(例如以引用WO 96/32099，的方式併入本文中，其中內表面之部分或全部塗佈有視情況與一或多種非碳氟

化合物聚合物組合之一或多種碳氟化合物聚合物)，該容器用計量閥關閉。蓋子可經由超音波焊接、螺桿裝配或壓接緊固至該罐上。本文中教示之MDI可藉由此項技術之方法製備(例如參見Byron，上文及WO 96/32099)。較佳地，該罐裝配有蓋子總成，其中藥物計量閥位於蓋子中，且該蓋子壓接在適當位置。

【0167】 在本發明的一個實施例中，罐之金屬內表面塗佈有含氟聚合物，更佳地與非含氟聚合物摻合。在本發明之另一個實施例中，罐之金屬內表面塗佈有聚四氟乙烯(PTFE)及聚醚砜(PES)之聚合物摻合物。在本發明的另一實施例中，罐之整個金屬內表面塗佈有聚四氟乙烯(PTFE)及聚醚砜(PES)之聚合物摻合物。

【0168】 計量閥被設計成在每次致動時遞送經計量量之調配物，且併入有墊片以經由閥防止推進劑洩漏。墊片可包含任何合適之彈性材料，諸如低密度聚乙烯、氯丁基、溴丁基、EPDM、黑色及白色丁二烯-丙烯腈橡膠、丁基橡膠及氯丁橡膠。合適的閥可購自氣霧劑行業中眾所周知之製造商，例如購自法國，瓦盧瓦(例如DF10、DF30、DF60)、英國Bespak公共有限公司(例如BK300、BK357)及英國3M-Neotechnic有限公司(例如SPRAYMISER)。

【0169】 在各種實施例中，MDI亦可與其他結構以及劑量計數器單元組合使用，其他結構諸如但不限於用於儲存且含有MDI之外包裝封裝，包括美國專利第6,119,853號、第6,179,118號、第6,315,112號、第6,352,152號、第6,390,291號及第6,679,374號中所描述之彼等，劑量計數器單元諸如但不限於美國專利第6,360,739號及第6,431,168號中所描述之彼等。

【0170】 熟習醫藥學上氣霧劑製造技術者所熟知的習知批量製造方法及機制可針對填滿之罐的商業生產用於大批量製備。因此，舉例而言，在一種用於製備懸浮液氣霧劑調配物之批量製造方法中，將計量閥壓接至鋁罐上以形成空罐。將顆粒藥物添加至裝填容器，且液化推進劑與視情況選用之賦形劑一起經由裝填容器壓力填充至製造容器中。藥物懸浮液在再循環至填充機器之前混合，且等份之藥物懸浮液接著經由計量閥填充至該罐中。在一種用於製備溶液氣霧劑調配物之實例批量製造方法中，將計量閥壓接至鋁罐上以形成空罐。液化推進劑連同視情況選用之賦形劑及溶解的藥物經由裝填容器壓力填充至製造容器中。

【0171】 在替代性製程中，在足夠冷之條件下將等份之液化調配物添加至開口罐，以確保調配物並不汽化，且接著將計量閥壓接至該罐上。

【0172】 典型地，在醫藥用途製備之批料中，各填充罐經檢查稱重，用批次編號寫碼且包裝至托盤中以用於在釋放測試之前儲存。

【0173】 包含本發明化合物之懸浮液及溶液亦可經由噴霧器投與患者。用於噴霧之溶劑或懸浮劑可為任何醫藥學上可接受之液體，諸如水、生理鹽水、醇或乙二醇，例如，乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等，或其混合物。生理鹽水溶液利用投與後顯示很少或沒有藥理學活性之鹽。為此目的可使用兩種有機鹽，諸如鹼金屬或銨鹵素鹽，例如氯化鈉、氯化鉀或有機鹽，諸如鉀、鈉及銨鹽；或有機酸，例如抗壞血酸、檸檬酸、乙酸、酒石酸等。

【0174】 可將其他醫藥學上可接受之賦形劑添加至懸浮液或溶液。本發明化合物可藉由添加以下各者而穩定：無機酸，例如氫氯酸、硝酸、硫酸及/或磷酸；有機酸，例如抗壞血酸、檸檬酸、乙酸及酒石酸等；錯

合劑，諸如EDTA或檸檬酸及其鹽；或抗氧化劑，諸如抗氧化劑，諸如維生素E或抗壞血酸。此等可單獨或一起使用以穩定式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。可添加防腐劑，諸如氯化苯甲烴銨或苯甲酸及其鹽。特定言之，可添加界面活性劑以提高懸浮液之物理穩定性。此等包括卵磷脂、二辛基磺基琥珀酸酯二鈉、油酸及脫水山梨糖醇酯。

【0175】 用於向鼻投與之調配物可包括藉由加壓泵向鼻投與之加壓氣霧劑調配物及水溶液調配物。非加壓及適用於局部投與至鼻腔之調配物為特別感興趣的。出於此目的，合適之調配物含有水作為稀釋劑或載劑。用於向肺或鼻投與之水性調配物可具有習知賦形劑，諸如緩衝劑、張力調節劑及其類似物。亦可藉由霧化向鼻投與水性調配物。

【0176】 本發明化合物可調配為用於自流體施配器遞送之流體調配物，該流體施配器例如具有施配噴嘴或施配孔口之流體施配器，經由施配噴嘴或施配孔口，經計量劑量的流體調配物在使用者施加之力施加至流體施配器之泵機制之後經分配。此類流體施配器一般具有多個定劑量流體調配物之儲集器，劑量可在依序泵致動時施配。施配噴嘴或孔口可經組態用於插入至使用者鼻孔中以用於向鼻腔中噴霧施配流體調配物。前述類型之流體分配器在WO 05/044354中描述及說明，其全部內容在此以引用的方式併入本文中。施配器具有容納流體排放裝置之殼體，該流體排放裝置具有安裝在用於含有流體調配物之容器上的壓縮泵。殼體具有至少一個可手指操作之側拉桿，該側拉桿可關於殼體向內移動以使容器在殼體中向上運動，以使得泵壓縮且經由殼體之鼻噴嘴將經計量劑量之調配物泵送至泵桿之外。在一個實施例中，流體施配器屬於WO 05/044354之圖30至圖40中所說明之通用類型。

【0177】 適用於鼻內投與之醫藥調配物(其中載劑為固體)包括顆粒大小在例如20微米至500微米範圍內之粗糙粉末，該粗糙粉末藉由經由鼻孔自對鼻保持關閉之粉末容器快速吸入而投與。其中載劑為液體之作為鼻用噴霧或作為滴鼻劑投與的合適調配物包括本發明化合物之水溶液或油溶液。

【0178】 由病毒感染引起或加劇之病症中的一些可導致皮膚問題，例如皮疹。適於經皮投與之醫藥調配物可以意圖與患者之表皮保持長時段之緊密接觸之離散貼片形式呈現。舉例而言，活性成分可藉由離子導入療法遞送，如Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)中通常所描述的。

【0179】 適合於局部投與之醫藥調配物可調配為軟膏、乳膏、懸浮液、洗劑、散劑、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣霧劑或油劑。

【0180】 在添加合適之增稠及/或膠凝劑及/或溶劑的情況下，軟膏、乳膏及凝膠可例如用水性或油性基質調配，此類基質可因此，例如，包括水及/或油，諸如液體石蠟或植物油(諸如花生油或蓖麻油)，或諸如聚乙二醇之溶劑。可根據基質之性質使用的增稠劑及膠凝劑包括軟石蠟、硬脂酸鋁、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蠟、羧基聚亞甲基及纖維素衍生物，及/或單硬脂酸甘油酯及/或非離子型乳化劑。

【0181】 乳液可用水性或油性基質調配，且大體而言，亦將含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑或增稠劑。

【0182】 用於外部施用之粉末可藉助於任何合適之粉末基質，例如滑石、乳糖或澱粉形成。液滴可用水性或非水性基質調配，其亦包含一或多種分散劑、溶解劑、懸浮劑或防腐劑。

【0183】 局部製劑可藉由一或多種應用每天投與至患病區域。在皮

膚區域內，可有利地使用封閉敷料。連續或長期遞送可藉由黏著劑儲集器系統達成。

【0184】 對於眼內或耳治療，調配物可作為局部軟膏或乳膏施加。當在軟膏中調配時，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於鏈烷烴或可與水混溶之軟膏基質。替代地，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在具有水包油乳膏基質或油包水基質之乳膏中調配。

【0185】 適用於非經腸投與之醫藥調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。調配物可在單位劑量或多劑量容器，例如安瓿及小瓶中提供，且可儲存在冷凍乾燥(凍乾)條件下，其在臨用前僅需要添加無菌液體載劑，例如用於注射之水。可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。

【0186】 本發明的化合物或醫藥調配物可與抗炎劑，諸如皮質類固醇或其醫藥調配物一起投與，以用於治療由病毒感染，尤其HRV感染加劇之哮喘。舉例而言，本發明化合物可與抗炎劑(諸如皮質類固醇)一起在單一調配物(諸如用於吸入之乾粉調配物)中調配。替代地，包含本發明化合物之醫藥調配物可與包含抗炎劑(諸如皮質類固醇)之醫藥調配物一起同時或順序地投與。舉例而言，包含本發明化合物之醫藥調配物及包含抗炎劑(諸如皮質類固醇)之另一醫藥調配物可各自保存於適用於經由吸入同時投與兩種調配物之裝置中。

【0187】 用於與本發明化合物一起投與之合適皮質類固醇包括糠酸氟替卡松、丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布地奈德、環索奈德、糠酸糠酸莫米松、曲安西龍、氟尼縮松及強的松龍。用於經由吸入與本發明化

合物一起投與之合適皮質類固醇包括糠酸氟替卡松、丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布地奈德、環索奈德、糠酸糠酸莫米松及氟尼縮松。

【0188】 因此，根據另一態樣，本發明提供一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇或磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶- δ (PI3K δ)之抑制劑。

【0189】 根據另一態樣，本發明提供一種治療由例如HRV之病毒感染加劇之哮喘的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇。

【0190】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇，其適用於治療由病毒感染加劇之哮喘。

【0191】 根據另一態樣，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇之用途，其用於製造用以治療由病毒感染加劇之哮喘的藥劑。

【0192】 根據另一態樣，本發明提供一種治療由例如HRV之病毒感染加劇之囊腫性纖維化的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇。

【0193】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇，其適用於治療由病毒感染加劇之囊腫性纖維化。

【0194】 根據另一態樣，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接

受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇之用途，其用於製造用以治療由病毒感染加劇之囊腫性纖維化的藥劑。

【0195】 根據另一態樣，本發明提供一種治療由例如HRV之病毒感染加劇之充血性心臟衰竭的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇。

【0196】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇，其適用於治療由病毒感染加劇之充血性心臟衰竭。

【0197】 根據另一態樣本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種抗炎劑，諸如皮質類固醇之用途，其用於製造用以治療由病毒感染加劇之充血性心臟衰竭的藥劑。

【0198】 以下實施例應用於與一或多種抗炎劑之組合相關的上述態樣中之每一者。

【0199】 在一實施例中，該醫藥調配物包含一種抗炎劑。

【0200】 在一個實施例中，該抗炎劑為皮質類固醇。

【0201】 在一個實施例中，該皮質類固醇為糠酸氟替卡松。

【0202】 在一個實施例中，該皮質類固醇為丙酸氟替卡松。

【0203】 在一個實施例中，抗炎劑為磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶- δ (PI3K δ)之抑制劑，諸如奈米昔布(參見Sriskantharajah等人，Annals of the New York Academy of Sciences,(2013), 1280, 35；Cahn等人，Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, (2017), 46, 69；及Stark等人，Current Opinion in Pharmacology, (2015), 23, 82)。

【0204】 本發明的化合物或醫藥調配物以及一或多種支氣管擴張劑或其醫藥調配物可經投與以用於治療由病毒感染加劇之COPD。舉例而言，本發明化合物可與一或多種支氣管擴張劑一起在單一調配物中調配，諸如用於吸入之乾粉調配物。替代地，包含本發明化合物之醫藥調配物可與包含一或多種支氣管擴張劑之醫藥調配物一起同時或順序地投與。在另一替代例中，包含本發明化合物及支氣管擴張劑之調配物可與包含另一支氣管擴張劑之醫藥調配物一起投與。舉例而言，包含本發明化合物之醫藥調配物及包含一或多種支氣管擴張劑之另一醫藥調配物可各自保存於適用於經由吸入同時投與兩種調配物之裝置中。

【0205】 用於與本發明化合物一起投與之合適支氣管擴張劑包括 β_2 -腎上腺素受體促效劑及抗膽鹼激導性劑。 β_2 -腎上腺素受體促效劑之實例包括例如威蘭特羅、沙美特羅、沙丁胺醇、福莫特羅、沙甲胺醇、非諾特羅、卡莫特羅、依坦特羅、那明特羅、克侖特羅、吡布特羅、氟丁特羅、茶丙特羅、班布特羅、茚達特羅、特布他林及其鹽，例如沙美特羅之羥萘甲酸鹽(1-羥基-2-萘羧酸鹽)、沙丁胺醇之硫酸鹽或福莫特羅之反丁烯二酸鹽。抗膽鹼激導性劑之實例包括蕪地溴銨(例如作為溴化物)、異丙托銨(例如作為溴化物)、氧托銨(例如作為溴化物)及噻托銨(例如作為溴化物)。在一個實施例中，本發明化合物可與 β_2 -腎上腺素受體促效劑(諸如威蘭特羅)及抗膽鹼激導性劑(諸如蕪地溴銨)一起投與。

【0206】 根據另一態樣，本發明提供一種包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種支氣管擴張劑的醫藥調配物。

【0207】 根據另一態樣，本發明提供一種治療由病毒感染加劇之COPD的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物

或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種支氣管擴張劑。

【0208】 根據另一態樣，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種支氣管擴張劑，其適用於治療由病毒感染加劇之COPD。

【0209】 根據另一態樣，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種支氣管擴張劑之用途，其用於製造用以治療由病毒感染加劇之COPD的藥劑。

【0210】 以下實施例應用於與一或多種支氣管擴張劑之組合相關的上述態樣中之每一者。

【0211】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一或多種 β_2 -腎上腺素受體促效劑。

【0212】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一或多種抗膽鹼激導性劑。

【0213】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一或多種 β_2 -腎上腺素受體促效劑及一或多種抗膽鹼激導性劑。

【0214】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含 β_2 -腎上腺素受體促效劑及抗膽鹼激導性劑。

【0215】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一種支氣管擴張劑，其為 β_2 -腎上腺素受體促效劑。

【0216】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一種支氣管擴張劑，其為抗膽鹼激導性劑。

【0217】 在一實施例中， β_2 -腎上腺素受體促效劑為威蘭特羅。

【0218】 在一實施例中，抗膽鹼激導性劑為蕪地溴銨。在另一實施

例中，抗膽鹼激導性劑為蕪地溴鉍。

【0219】 根據另一態樣，本發明提供一種醫藥調配物，其包含a)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，b)一或多種支氣管擴張劑，及c)一或多種抗炎劑。

【0220】 根據另一態樣，本發明提供一種治療由病毒感染加劇之COPD的方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之：a)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，b)一或多種支氣管擴張劑，及c)一或多種抗炎劑。

【0221】 根據另一態樣，本發明提供a)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，b)一或多種支氣管擴張劑及c)一或多種抗炎劑，其適用於治療由病毒感染加劇之COPD。

【0222】 根據另一態樣，本發明提供a)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，b)一或多種支氣管擴張劑及c)一或多種抗炎劑之用途，其用於製造用以治療由病毒感染加劇之COPD的藥劑。

【0223】 以下實施例應用於與一或多種支氣管擴張劑及一或多種抗炎劑之組合相關的上述態樣中之每一者。

【0224】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一或多種 β_2 -腎上腺素受體促效劑。

【0225】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一或多種抗膽鹼激導性劑。

【0226】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一或多種 β_2 -腎上腺素受體促效劑及一或多種抗膽鹼激導性劑。

【0227】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含 β_2 -腎上腺素受

體促效劑及抗膽鹼激導性劑。

【0228】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一種支氣管擴張劑，其為 β_2 -腎上腺素受體促效劑。

【0229】 在一實施例中，一或多種支氣管擴張劑包含一種支氣管擴張劑，其為抗膽鹼激導性劑。

【0230】 在一實施例中， β_2 -腎上腺素受體促效劑為威蘭特羅。

【0231】 在一實施例中，抗膽鹼激導性劑為蕪地溴鉍。在另一實施例中，抗膽鹼激導性劑為蕪地溴鉍。

【0232】 在一個實施例中，一或多種抗炎劑為皮質類固醇。

【0233】 在另一實施例中，該皮質類固醇為糠酸氟替卡松。

【0234】 在另一實施例中，該皮質類固醇為丙酸氟替卡松。

【0235】 在另一實施例中，一或多種支氣管擴張劑為威蘭特羅及蕪地溴鉍。

【0236】 在另一實施例中，一或多種支氣管擴張劑皆為威蘭特羅及蕪地溴鉍，且一或多種抗炎劑為糠酸氟替卡松。

【0237】 在另一實施例中，一或多種支氣管擴張劑皆為威蘭特羅及蕪地溴鉍，且一或多種抗炎劑為丙酸氟替卡松。

【0238】 本發明化合物具有優於已知PI4KIII β 抑制劑之改良特徵，例如與已知的PI4KIII β 抑制劑相比較，本發明之某些化合物具有以下特性中之一或多者：

(i)更強PI4KIII β 抑制活性；

(ii)改良的PI4KIII β 選擇性；

(iii)增加的酶 $T_{1/2}$ ；

- (iv)改良的細胞效力；
- (v)改良的肺積存；
- (vi)改良的溶解性；及/或
- (vii)減少身體組織內累積之化合物量。

【0239】 如上所陳述，當投與時，與已知的PI4KIII β 抑制劑相比較，更低量之本發明化合物累積在身體組織中。特定言之，本發明化合物在脾臟中具有更低的累積量。先前研究已展示PI4KIII β 抑制劑在脾臟中之累積係不利的，例如可能造成細胞凋亡。

支援化合物

【0240】 以下支援化合物說明本發明作為熟習此項技術者製備及使用本發明之化合物、調配物及方法的指導。儘管描述本發明之特定實施例，但熟習此項技術者將瞭解，可進行多種變化及改變。對以與其他製備方法類似之方式或藉由其他製備方法之通用方法進行的製備方法之參考可涵蓋工藝參數之變化，諸如時間、溫度、處理條件、試劑量之變化等。

【0241】 除非另外指定，否則涉及金屬氫化物(包括氫化鈉)及有機金屬試劑之反應係在氫氣或氮氣下進行。

【0242】 在以下中間物及支援化合物中，其中化合物之相對立體化學業經識別，此係以化合物之名稱及結構兩者顯示。

【0243】 在以下中間物及支援化合物中之某些中，參考其他中間物或化合物編號識別起始物質。此並不表示自任何特定中間物或支援化合物獲得之實際物質(或「物料」)必須在本文中例示之後續步驟中使用。

【0244】 除非另外說明，否則起始物質均為市售。所有溶劑及市售試劑為實驗級，且按原樣使用。

【0245】在已知絕對立體化學性且化合物為單個對映異構體的情況下，適當時使用加粗或散列楔形符號(—/.....)。在絕對立體化學為未知的但已知為單一對映異構體的情況下，使用星形符號(*)。

【0246】使用「ChemBioDraw Ultra v12」或「ACD Name Pro 6.02」內之化合物命名規範取得中間物及支援化合物之名稱。

【0247】如本文中所使用，此等製程、流程及實例中使用之符號及定則符合當代科學文獻中使用之彼等，例如Journal of the American Chemical Society。

縮寫

【0248】以下清單提供如本文中所使用的某些縮寫及符號之定義。應瞭解，清單並非窮舉的，但未在下文中定義之彼等縮寫及符號之含義將為熟習此項技術者顯而易見。在描述本發明時，根據元素週期表識別化學元素。

Bu	丁基
m-CPBA	間氯過氧苯甲酸
CV	管柱體積
DCM	二氯甲烷
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMP	戴斯-馬丁高碘烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基甲醯胺

dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i>]吡 錠3-氧化六氟磷酸
HCl	氫氯酸
IPA	異丙醇
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
NBS	<i>N</i> -溴代琥珀醯亞胺
NIS	<i>N</i> -碘丁二醯亞胺
rt	滯留時間
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
HPLC	高效液相層析
MDAP	質量導向自動製備型HPLC
XPhos	二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-3-基)膦
XPhos Pd G2	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯 基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯)]鈀(II)

LCMS方法

方法A

【0249】管柱：Acquity BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm，1.7 μm)。移動相：A：含0.1%甲酸之水；B：含0.1%甲酸之乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 0.4 / 3, 2.0 / 98, 3.4 / 98, 3.5 / 3, 4.0 / 3。管柱溫度：35℃，流動速率：0.6 mL/min。

方法B

【0250】 管柱：XBridge BEH C₁₈ (50 mm×4.6 mm，2.5 μM)。移動相：A：5 mM碳酸氫銨；B：乙腈。時間(min) /% B: 0 / 5, 0.5 / 5, 1 / 15, 3.3 / 98, 5.2 / 98, 5.5 / 5, 6.0 / 5。管柱溫度：35℃，流動速率：1.3 mL/min。

方法C

【0251】 管柱：Acquity BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm，1.7 μm)。移動相：A：含0.1%甲酸之水；B：含0.1%甲酸之乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 0.4 / 3, 2.5 / 98, 3.4 / 98, 3.5 / 3, 4.0 / 3。管柱溫度：35℃，流動速率：0.6 mL/min。

方法D

【0252】 管柱：XBridge BEH C₁₈ (50 mm×4.6 mm，2.5 μM)。移動相：A：5 mM碳酸氫銨；B：乙腈。時間(min) /% B: 0 / 5, 1.5 / 15, 7 / 98, 9 / 98, 9.5 / 5, 10 / 5。管柱溫度：35℃，流動速率：1.3 mL/min。

方法E

【0253】 管柱：Acquity BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm，1.7 μm)。移動相：A：含0.05%甲酸之水；B：含0.05%甲酸之乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 0.4 / 3, 3.2 / 98, 3.8 / 98, 4.2 / 3, 4.5 / 3。管柱溫度：35℃，流動速率：0.6 mL/min。

方法F

【0254】 管柱：在40℃下之Acquity UPLC CSH C₁₈管柱(50 mm×2.1 mm i.d. 1.7 μm)。所採用之溶劑為：A=含10 mM碳酸氫銨之用氨溶液調節至pH 10的水。B=乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 0.05 / 3, 1.5 / 95, 1.9 / 95, 2.0 / 3。流動速率：1 mL/min。MS: Waters ZQ。電離模

式：交替掃描正及負電噴射

方法G

【0255】 管柱：Acquity BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm)。移動相：A：含0.1%甲酸之水；B：含0.1%甲酸之乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 0.4 / 3, 3.2 / 98, 3.8 / 98, 4.2 / 3, 4.5 / 3。管柱溫度：35℃，流動速率：0.6 mL/min。

方法H

【0256】 管柱：Acquity BEH C₁₈ (50 mm×2.1mm, 1.7 μm)。移動相：A：含5 mM碳酸氫銨之水(pH 10)；B：乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 0.4 / 3, 2.5 / 98, 3.4 / 98, 3.5 / 3, 4.0 / 3。管柱溫度：35℃，流動速率：0.6 mL/min。

方法I

【0257】 管柱：Acquity BEH C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm)。移動相：含0.05%TFA之水；B：乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 0.4 / 3, 3.5 / 98, 4.5 / 98, 5.0 / 3, 5.5 / 3。管柱溫度：35℃，流動速率：0.45 mL/min。

方法J

【0258】 管柱：在40℃下之Acquity UPLC CSH C₁₈ (50 mm×2.1 mm, i.d. 1.7 μm)。所採用之溶劑為：A=甲酸於水中之0.1% v/v溶液。B=甲酸於乙腈中之0.1% v/v溶液。時間(min) /% B：0 / 3, 1.5 / 95, 1.9 / 95, 2.0 / 3。流動速率：1 mL/min。MS: Waters ZQ。電離模式：交替掃描正及負電噴射

方法K

【0259】 管柱：XSelect CSH C₁₈ (150 mm×3.0 mm，2.5 μm)。移動相：含0.05%TFA之水；B：100%乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 1 / 3, 8 / 98, 11 / 98, 11.1 / 3, 12 / 3。管柱溫度：35℃，流動速率：0.7 mL/min。

方法L

【0260】 管柱：BEH C₁₈ (100 mm×2.1 mm，1.7 μm)。移動相：含0.1% TFA之水，B：含0.1%TFA之乙腈。時間(min) /% B: 0 / 3, 8.5 / 100, 9.0 / 100, 9.5 / 3, 10 / 3。管柱溫度：50℃，流動速率：0.55 mL/min。

方法M

【0261】 管柱：CSH C₁₈ (100mm×2.1mm i.d. 1.7μm)。移動相：A：甲酸於水中之0.1% v/v溶液；B：甲酸於乙腈中之0.1% v/v溶液。時間(min) /% B: 0 / 3, 8.5 / 99.9, 9 / 99.9, 9.5 / 3, 10 / 3。管柱溫度：50℃。流動速率：0.8 mL/min。

質量導向自動製備型HPLC (MDAP)

【0262】 下文描述用於純化化合物之質量導向自動製備型HPLC之方法。溶劑溶離梯度範圍在含0至99%溶劑B之溶劑A之間，且在至多25分鐘之時間段內運行。

對於所有方法(除非指定)：

DAD偵測為210 nm至350 nm。MS條件：MS：Waters ZQ

電離模式：交替掃描正/負電噴射

掃描範圍：100至1000 AMU。掃描時間：0.2 s或0.50 s。框間掃描

延遲：0.1 s或0.2 s

注射量：1 mL或3 mL

方法A

【0263】 管柱：在環境溫度下之Xselect CSH C₁₈管柱(150 mm×30 mm i.d. 5 μm密封直徑)。所採用之溶劑為：

A=10 mM碳酸氫銨，其用氨水調節至pH 10。

B=乙腈。

流動速率：40 mL/min。

方法B

【0264】 管柱：在環境溫度下之Xselect CSH C₁₈管柱(150 mm×30 mm i.d. 5 μm密封直徑)。所採用之溶劑為：

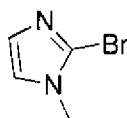
A=甲酸於水中之0.1 v/v%溶液

B=甲酸於乙腈中之0.1 v/v%溶液。

流動速率：40 mL/min。

中間物1

2-溴基-1-甲基-1*H*-咪唑

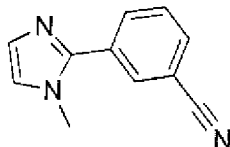


【0265】 在氮氣氛圍下將1-甲基-1*H*-咪唑(20g，244 mmol)溶解於無水THF(200 mL)中。在-78℃下攪拌溶液，且在-78℃下緩慢滴加*n*-BuLi (167mL，268 mmol)。在1小時後，添加含CBr₄ (97g，292 mmol)溶液之無水THF(200 mL)。在-78℃下攪拌溶液2小時且在室溫下1小時。用飽和氯化銨水溶液(300 mL)淬滅反應混合物，用乙酸乙酯萃取(2×200 mL)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸發。藉由矽膠層析純化粗化合物，用60%含乙酸乙酯之石油醚溶離，得到標題化合物。LCMS (方法B): rt =

1.89, $[M+H]^+ = 161$ 。

中間物2

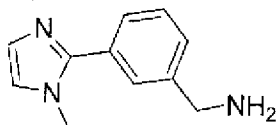
3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯甲腈



【0266】 將(3-氰基苯基)醯酸(16 g, 109 mmol)、2-溴基-1-甲基-1*H*-咪唑(中間物1, 15.8 g, 98 mmol)及碳酸鈉(46.2 g, 436 mmol)於IPA (120 mL)中之混合物及水(120 mL)攪拌且用氮氣脫氣20分鐘, 且接著添加PdCl₂ (dppf)-DCM加合物(4.45 g, 5.44 mmol)且在密封管中在130°C下攪拌18小時。冷卻後, 用乙酸乙酯(300 mL)稀釋反應混合物, 用水(300 mL)洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓蒸發。藉由矽膠層析純化粗化合物, 用70%含乙酸乙酯之石油醚溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法C): $rt = 0.57$, $[M+H]^+ = 184$ 。

中間物3

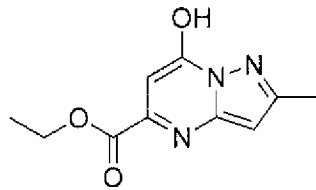
(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯基)甲胺



【0267】 在0°C下向3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯甲腈(中間物2, 12 g, 65.5 mmol)於含7 M氨之甲醇(150 mL)中之混合物中添加雷尼鎳(5 g, 65.5 mmol)。在室溫下在氫氣壓力(60 psi)下攪拌反應混合物24小時。經由矽藻土(CELITE)墊過濾反應混合物, 用甲醇(300 mL)洗滌, 且減壓濃縮濾液。以相同的規模重複該反應。藉由中性氧化鋁層析合併及純化兩批粗物質, 得到標題化合物。LCMS (方法D): $rt = 2.91$, $[M+H]^+ = 188$ 。

中間物4

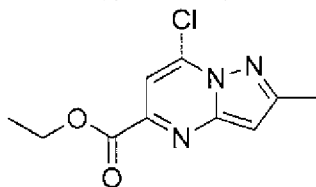
7-羥基-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯



【0268】 在0℃下向(Z)-1,4-二乙氧基-1,4-二氧代丁基-2-烯-2-醇化鈉(21.64 g, 103 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之1,4-二噁烷(28.3 mL)，繼之以5-甲基-1*H*-吡唑-3-胺(10 g, 103 mmol)。將反應物加熱至85℃且攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物溶解於10%含甲醇之DCM (200 mL)中並用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)洗滌。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸發至乾燥。用二乙醚濕磨殘餘物以得到標題化合物。LCMS (方法A): $rt = 1.53$, $[M+H]^+ = 222$ 。

中間物5

7-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯

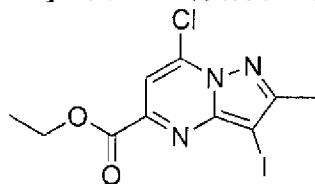


【0269】 向7-羥基-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物4, 10 g, 45.2 mmol)添加氧氯化磷(50 mL, 536 mmol)，且在90℃下攪拌反應物24小時。將反應混合物冷卻至室溫，且減壓濃縮。將殘餘物溶解於DCM (100 mL)中，且藉由使用飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)將pH調節至中性。用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌有機層，用硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於含10%甲醇之DCM (100 mL)中，且吸收於矽石(14 g)上，接著藉由矽膠層析(50 g)純化，用10%含乙酸乙酯之石油醚溶離。合併且減壓蒸發產物溶離份，得到標題化合物。LCMS (方法B): $rt =$

3.13, $[M+H]^+ = 240$ 。

中間物6

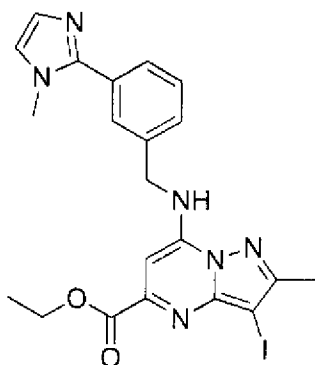
7-氯-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯



【0270】 向7-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物5, 15 g, 62.6 mmol)於DCM (220 mL)中之溶液中添加乙酸(25 mL)及NIS (14.79 g, 65.7 mmol)。在28℃下攪拌反應物6小時。用DCM (150 mL)稀釋反應混合物，用飽和硫代硫酸鈉(2×90 mL)、鹽水(60 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。LCMS (方法A): $rt = 2.24$, $[M+H]^+ = 366$ 。

中間物7

3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯



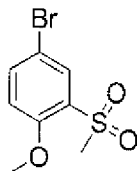
【0271】 向DIPEA (14.33 mL, 82 mmol)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)甲胺(中間物3, 5.38 g, 28.7 mmol)及7-氯-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物6, 10 g, 27.4 mmol)，且攪拌反應物16小時。將反應混合物倒入冰冷之水(200 mL)中，且過濾固體，用水(50 mL)洗滌，且真空乾燥，得到標題化合物

第 79 頁(發明說明書)

物。LCMS (方法A): $rt = 1.79$, $[M+H]^+ = 517$ 。

中間物8

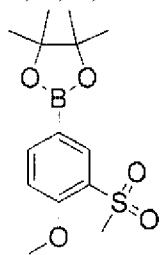
4-溴-1-甲氧基-2-(甲磺醯基)苯



【0272】 在70℃下向經攪拌之亞硫酸鈉(16.55 g, 131 mmol)及碳酸氫鈉(11.03 g, 131 mmol)於水(160 mL)中之溶液中添加含5-溴-2-甲氧基苯-1-磺醯基氯化物(25 g, 88 mmol)之1,4-二噁烷(160 mL)。在70℃下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物冷卻至室溫，且減壓移除溶劑，得到呈白色固體之粗中間物。將粗產物溶解於DMF (300 mL)中並在室溫下添加碘代甲烷(10.95 mL, 175 mmol)，且在室溫下攪拌混合物2小時。將反應混合物倒入冰冷的水中，用乙酸乙酯(300 mL)萃取，用無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓乾燥。用正戊烷(100 mL)洗滌粗化合物，得到標題化合物。LCMS (方法A): $rt = 1.84$, $[M+H]^+ = 265$ 。

中間物9

2-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶

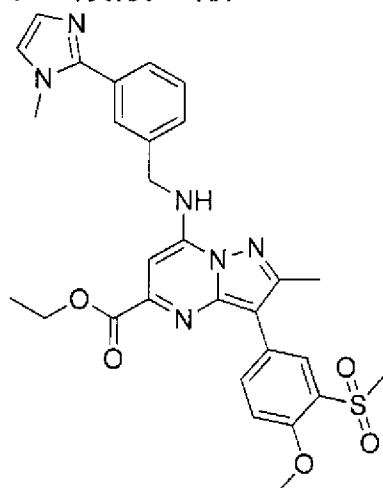


【0273】 在室溫下向經攪拌之4-溴-1-甲氧基-2-(甲磺醯基)苯(中間物8, 15 g, 56.6 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啶) (21.55 g, 85 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(8.33 g, 85 mmol)。反應混合物用氫氣脫氣15分鐘，接著在室溫下向反

應混合物添加PdCl₂(dppf)-DCM加合物(2.31 g, 2.83 mmol)，並在氬氣氛圍下再次脫氣15分鐘。在100℃下攪拌反應混合物3小時。冷卻後，經由矽藻土墊過濾反應混合物，用甲醇(50 mL)洗滌，且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析純化粗產物，用20%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物。LCMS (方法E): rt = 2.16, [M+H]⁺ = 313。

中間物10

3-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯

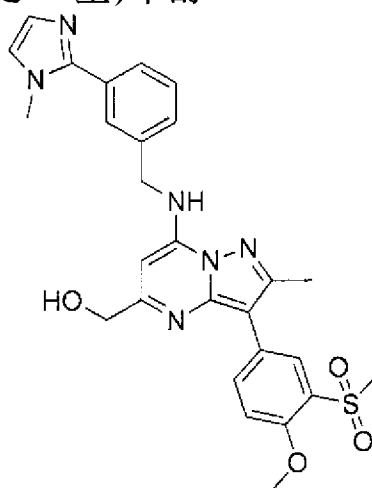


【0274】 將2-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(中間物9, 680 mg, 2.179 mmol)、3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物7, 750 mg, 1.453 mmol)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯)]鈹(II) (57.1 mg, 0.073 mmol)及氟化鉀(253 mg, 4.36 mmol)溶解於微波小瓶中之1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中，且該小瓶經密封並用氬氣脫氣。在80℃下攪拌反應物16小時。此外，添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯)]鈹(II) (57.1 mg, 0.073 mmol)、氟化鉀(253 mg, 4.36 mmol)及2-(4-甲氧

基-3-(甲磺醯基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(中間物9, 680 mg, 2.179 mmol), 且在80°C下將反應物再攪拌8小時。此外, 添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯)]鈹(II) (57.1 mg, 0.073 mmol)、氟化鉀(253 mg, 4.36 mmol)及2-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(中間物9, 680 mg, 2.179 mmol), 且在80°C下將反應物再攪拌16小時。將反應物冷卻至室溫, 經由矽藻土過濾(用3×20 mL乙酸乙酯洗滌)且真空移除溶劑。將反應混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(20 mL)之間並分離有機相, 經由疏水性過濾器乾燥, 且真空移除溶劑。藉由矽膠層析(120 g)純化, 在20 CV內用含0%至100%乙酸乙酯之環己烷溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.04$, $[M+H]^+ = 515$ 。

中間物11

(3-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)甲醇

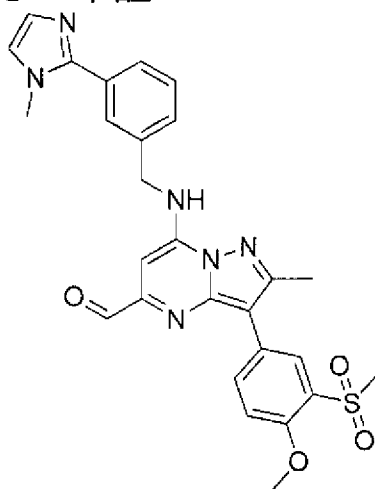


【0275】 在氮氣氛圍下在0°C下將3-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物10, 180 mg, 0.313 mmol)溶解於THF (5 mL)中, 且添加氫

化鋰鋁(1 M於THF中) (0.626 mL, 0.626 mmol), 接著將反應物再攪拌3小時。藉由添加2 M氫氧化鈉(5 mL)淬滅反應物, 且再攪拌1小時。用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取有機相, 經由疏水性過濾器乾燥有機相且真空移除溶劑, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.89$, $[M+H]^+ = 533$ 。

中間物12

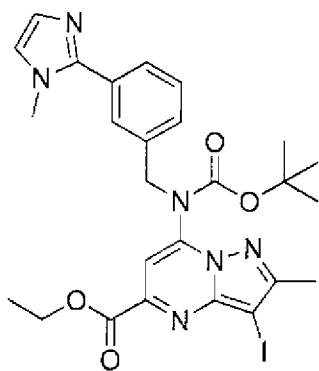
3-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-甲醛



【0276】 將3-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)甲醇(中間物11, 112 mg, 0.21 mmol)溶解於DCM (2.5 mL)中, 添加二氧化錳(32 mg, 0.368 mmol), 且在室溫下攪拌反應物4小時。此外, 添加二氧化錳(183 mg, 2.103mmol), 且在室溫下將反應物再攪拌16小時。經由矽藻土盒過濾反應混合物, 用DCM (3 × 5 mL)洗滌且真空移除溶劑, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.0$, $[M+H]^+ = 531$ 。

中間物13

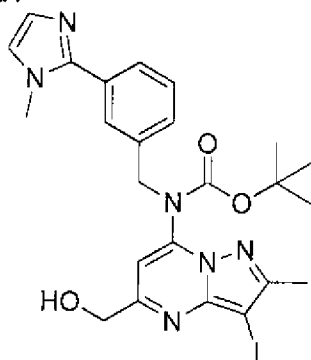
7-((第三丁氧基羰基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯



【0277】 向2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物7, 3.8 g, 9.73 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加DIPEA (5.1 mL, 29.2 mmol)、DMAP (1.189 g, 9.73 mmol)及二碳酸二叔丁酯(Boc-anhydride) (3.39 mL, 14.6 mmol), 在室溫下攪拌反應物16小時。用DCM (50 mL)稀釋反應混合物, 用水(25 mL)洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物溶解於DCM (30 mL)中, 吸收於矽膠(5 g)上, 且藉由矽膠層析(15 g)純化, 用含乙酸乙酯之石油醚溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法G): $rt = 2.14$, $[M+H]^+ = 617$ 。

中間物14

(5-(羥基甲基)-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯

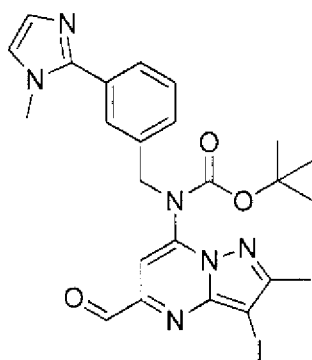


【0278】 向7-((第三丁氧基羰基)(3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物13, 500 mg, 0.811 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(92 mg, 2.433

mmol)，且在10°C下攪拌反應物3小時。用1 M HCl (5 mL)淬滅反應混合物，pH調節至6，接著濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(25 mL)中，用水(20 mL)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。LCMS (方法H): $rt = 2.01$, $[M+H]^+ = 573$ 。

中間物15

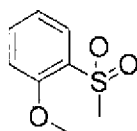
(5-甲醯基-3-碘-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯



【0279】 一次性向經攪拌之(5-(羥基甲基)-3-碘-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物14，1306 mg，2.274 mmol)於DCM (7.5 mL)中之溶液中添加DMP (1752 mg，4.13 mmol)。使反應物攪拌18小時。添加飽和亞硫酸鈉水溶液(10 mL)，且在室溫下攪拌反應物2小時。將反應混合物分配於DCM (150 mL)與水(150 mL)之間。分離有機層且用另外的DCM (2×50 mL)萃取水溶液。用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)、水(100 mL)洗滌合併之有機層，通過疏水性玻璃料且接著真空蒸發。將殘餘物溶解於最少量之DCM中且藉由矽膠層析(120 g)純化，用含0-50%乙酸乙酯:乙醇(3:1，v/v)之環己烷溶離，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.27$, $[M+H]^+ = 573$ 。

中間物16

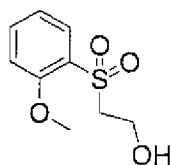
1-甲氧基-2-(甲磺醯基)苯



【0280】 在氮氣氛圍下在0℃下向經攪拌之(2-甲氧基苯基)(甲基)硫酸(50 g, 324 mmol)於DCM (1 L)中之溶液中添加m-CPBA (140 g, 810 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌2小時。用DCM (300 mL)稀釋反應混合物，用飽和碳酸鈉水溶液(2×500 mL)洗滌。用DCM (200 mL)萃取水層。用無水硫酸鈉乾燥合併之有機物，過濾且減壓蒸發，得到標題化合物。LCMS (方法I): $rt = 2.28$, $[M+H]^+ = 187$ 。

中間物17

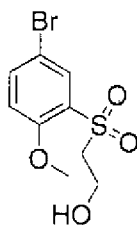
2-((2-甲氧基苯基)磺基)乙醇



【0281】 在氮氣氛圍下在-78℃下向經攪拌之1-甲氧基-2-(甲磺醯基)苯(中間物16, 25 g, 123 mmol)於THF (250 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(115 mL, 184 mmol)，且在-78℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著冷卻至0℃。分批添加多聚甲醛(73.6 g, 2450 mmol)，接著在0℃下攪拌反應混合物2小時。用氯化銨溶液(120 mL)淬滅反應混合物，用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。用鹽水(150 mL)洗滌合併之有機物且用無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸發。將粗化合物預吸收至矽膠(4 g)上且藉由矽膠層析(10 g管柱, 80%乙酸乙酯/己烷)純化，得到標題化合物。LCMS (方法C): $rt = 1.16$, $[M+H]^+ = 217$ 。

中間物18

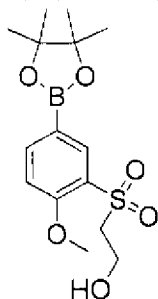
2-((5-溴-2-甲氧基苯基)磺基)乙醇



【0282】 在氮氣氛圍下在室溫下向經攪拌之2-((2-甲氧基)磺基)乙醇(中間物17, 10 g, 46.2 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加再結晶NBS (16.46 g, 92 mmol)。使反應混合物升溫至50℃維持18小時。將反應混合物冷卻至室溫, 且用乙酸乙酯(300 mL)稀釋並用冰冷之水(2×500 mL)洗滌。分離有機層, 且再次用乙酸乙酯(300 mL)萃取水層。用鹽水(300 mL)洗滌合併之有機層且用硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。將粗化合物預吸收至矽膠(10 g)上且藉由矽膠層析(90 g管柱, 40%乙酸乙酯/己烷)純化, 得到標題化合物。LCMS (方法C): $rt = 1.85$, $[M+H]^+ = 295$ 。

中間物19

2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺基)乙醇

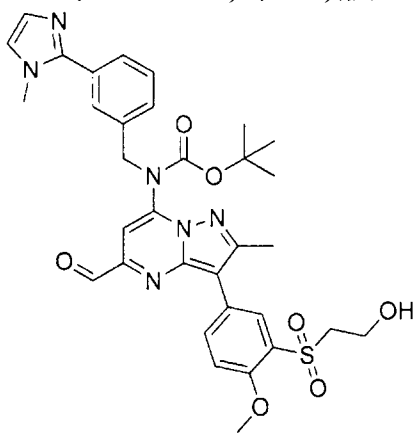


【0283】 在室溫下向經攪拌之2-((5-溴-2-甲氧基)磺基)乙醇(中間物18, 10 g, 33.9 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (17.2 g, 67.8 mmol)及乙酸鉀 (9.98 g, 102 mmol), 接著反應混合物用氮氣脫氣15分鐘。添加PdCl₂(dppf)-DCM加合物(2.77 g, 3.39 mmol), 且在密封管中在100℃下加熱反應混合物3小時。在矽藻土墊上過濾反應混合物, 且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)洗滌矽藻土。減壓濃縮合併之有機物。以相同的規模重複該反

應。將兩批粗產物混合且溶解於DCM (100 mL)中。用木炭(5 g)處理混合物，且回流10分鐘，接著在矽藻土墊上過濾。用DCM (2×100 mL)洗滌矽藻土。減壓濃縮合併之有機物。藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚)純化粗產物，得到標題化合物。LCMS (方法C): $rt = 2.17$, $[M+H]^+ = 343$ 。

中間物20

(5-甲醯基-3-(3-((2-羥基乙基)磺醯基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯

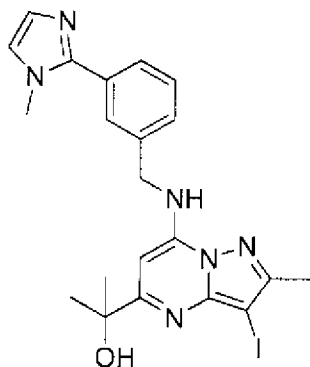


【0284】向微波小瓶中裝入(5-甲醯基-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物15，487 mg，0.851 mmol)、2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺醯基)乙-1-醇(中間物19，415 mg，1.03 mmol)、PdCl₂(dppf) (64 mg，0.087 mmol)及含氟化鉀(151 mg，2.6 mmol)之1,4-二噁烷(2 mL)及水(1 mL)。密封反應容器且在微波反應器中在100℃下加熱總共1.5小時。反應混合物通過矽藻土上方，用甲醇(50 mL)洗滌且真空蒸發。將殘餘物溶解於DCM (30 mL)中且用水(15 mL)分配。分離有機層且用另外的DCM (2×20 mL)萃取水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且真空蒸發。藉由矽膠層析(80 g)純化殘餘物，在20 CV內用含50%-100%乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v，含有1%三乙胺)之環己烷溶離，得到標題

化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.06$, $[M+H]^+ = 661$ 。

中間物21

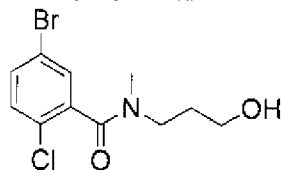
2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇



【0285】 在氮氣下在0℃下於THF (5 mL)中攪拌3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物7, 275 mg, 0.533 mmol)。在2分鐘添加溴化甲基鎂(1 M於二丁醚中)(1.75 mL, 1.75 mmol)，且使混合物升溫至室溫，接著靜置4.5小時。用水(2 mL)淬滅反應混合物，接著用DCM (50 mL)及水(50 mL)分配。收集有機相，且用DCM (50 mL)接著乙酸乙酯(50 mL)洗滌水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且蒸發至乾。在DCM (2 mL)中將殘餘物裝載至矽膠管柱(40 g)上且用含10%-60%乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)之環己烷溶離，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.7$, $[M+H]^+ = 503$ 。

中間物22

5-溴-2-氯-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基苯甲醯胺

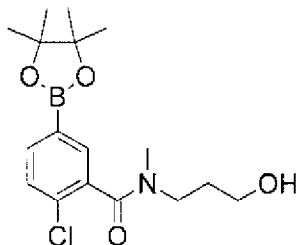


【0286】 向經攪拌之5-溴-2-氯苯甲酸(12.5 g, 53.1 mmol)於THF

(100 mL)中之溶液中添加3-(甲胺基)丙-1-醇(5.21 g, 58.4 mmol)、DIPEA (27.8 mL, 159 mmol)及HATU (22.2 g, 58.4 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物18小時。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。藉由無水硫酸鈉乾燥有機層且減壓濃縮。將粗產物溶解於DCM (50 mL)中，預吸收至矽膠(50 g)上，且藉由矽膠層析(150 g, 100%乙酸乙酯)純化，得到標題化合物。LCMS (方法K): $rt = 5.30$, $[M+H]^+ = 306$ 。

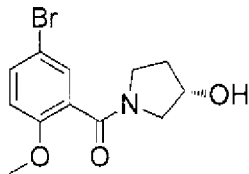
中間物23

2-氯-N-(3-羥丙基)-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺

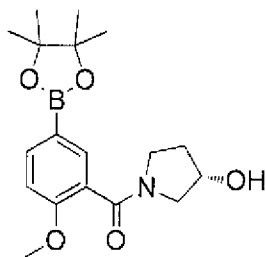


【0287】向經攪拌之5-溴-2-氯-N-(3-羥丙基)-N-甲基苯甲醯胺(中間物22, 10 g, 32.6 mmol)於1,4-二噁烷(100 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啶) (9.69 g, 38.2 mmol)、乙酸鉀(9.60 g, 98 mmol)，且反應物用氬氣脫氣30分鐘。添加PdCl₂(dppf)-DCM加合物(0.266 g, 0.326 mmol)，且混合物脫氣20分鐘。將反應混合物加熱至100°C維持18小時。將反應混合物冷卻至室溫，且經由矽藻土墊過濾並用10%含甲醇之DCM洗滌，接著減壓濃縮。將粗產物溶解於DCM (50 mL)中，預吸收至氟羅里矽土(50 g)上且藉由矽膠層析(250 g, 0至100%乙酸乙酯/石油醚)純化，得到標題化合物。LCMS (方法L): $rt = 2.45$, $[M+H]^+ = 354$ 。

中間物24

(S)-(5-溴基-2-甲氧苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮

【0288】 向5-溴-2-甲氧基苯甲酸(500 mg, 2.164 mmol)及HATU (987 mg, 2.6 mmol)於2-MeTHF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.134 mL, 6.49 mmol), 且在氮氣下在室溫下攪拌反應物30分鐘。接著添加(S)-吡咯啉-3-醇(226 mg, 2.6 mmol), 且在室溫下藉由添加DMF (5 mL)將反應物攪拌隔夜。減壓濃縮反應混合物, 用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及5%氯化鋰溶液(50 mL)稀釋, 且用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。合併之有機層通過疏水性玻璃料, 減壓濃縮且在氮氣流下進一步乾燥隔夜。將殘餘物裝載於DCM中且藉由矽膠層析(80 g)純化, 用含乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)之乙酸乙酯(0%, 2 CV; 0至100%, 12 CV)溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.73$, $[M+H]^+ = 300$ 。

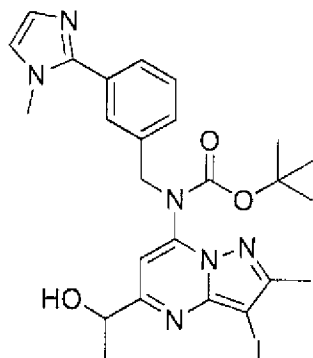
中間物25**(S)-(3-羥基吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苯基)甲酮**

【0289】 合併(S)-(5-溴基-2-甲氧苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮(中間物24, 750 mg, 2.249 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼唞) (628 mg, 2.474 mmol)、乙酸鉀(662 mg, 6.75 mmol)、PdCl₂(dppf) (165 mg, 0.225 mmol)及1,4-二噁烷(6 mL)且藉由排空-再填

充置於氮氣下。將混合物在微波反應器中在100℃下加熱1小時。自反應混合物減壓移除溶劑。將殘餘物懸浮於乙酸乙酯(50 mL)及水(30 mL)中且經由矽藻土過濾，藉由另外的乙酸乙酯(50 mL)沖洗。用鹽水(20 mL)稀釋溶液，且用另外的乙酸乙酯(100 mL)洗滌水層，合併之有機層通過疏水性玻璃料且減壓移除溶劑，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.85$, $[M+H]^+ = 348$ 。

中間物26

(5-(1-羥基乙基)-3-碘-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯

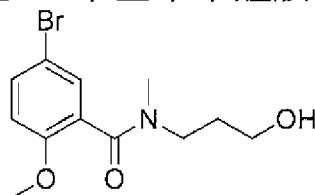


【0290】 將(5-甲醯基-3-碘-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物15, 465 mg, 0.812 mmol)溶解於THF (10 mL)中且冷卻至-78℃。在2分鐘內滴加溴化甲基鎂(1 M於二丁醚中) (0.85 mL, 0.85 mmol)。在1小時45分鐘後，添加溴化甲基鎂(1 M於二丁醚中) (0.203 mL, 0.203 mmol)，且在-78℃下將混合物再攪拌3小時。添加飽和氯化銨水溶液(5 mL)及水(10 mL)，且將混合物攪拌10分鐘同時升溫至室溫。添加DCM (20 mL)，且輸送混合物並收集有機層。用DCM (2×20 mL)進一步洗滌水溶液，且合併之有機層通過疏水性玻璃料並蒸發至乾。在DCM (1.5 mL)中將殘餘物濕式裝載至矽膠管柱上，且在30 CV內用含50%-60%乙酸乙酯之環己烷且接著在10 CV內用

含60%-85%乙酸乙酯之環己烷溶離。合併含有產物之溶離份且蒸發至乾，接著用二乙醚濕磨，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.2$, $[M+H]^+ = 589$ 。

中間物27

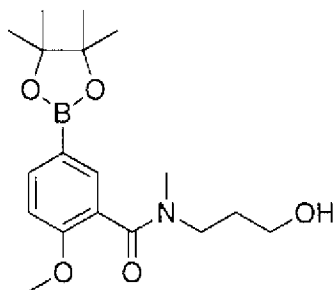
5-溴-*N*-(3-羥丙基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺



【0291】在室溫下向經攪拌之5-溴-2-甲氧基苯甲酸(288.9 mg, 1.250 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加HATU (458.3 mg, 1.205 mmol)及DIPEA (0.655 mL, 3.75 mmol)。在10分鐘後添加3-(甲胺基)丙-1-醇(0.146 mL, 1.500 mmol)。在2小時後真空移除溶劑，且用乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)稀釋所得殘餘物。用乙酸乙酯(2 × 10 mL)進一步萃取分離水相。合併之有機層通過疏水性玻璃料，且真空移除溶劑，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.78$, $[M+H]^+ = 303$ 。

中間物28

N-(3-羥丙基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺

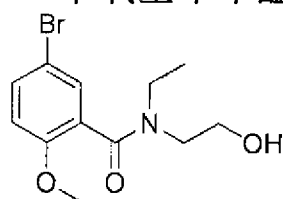


【0292】將4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啶)(1.114 g, 4.39 mmol)、乙酸鉀(1.077 g, 10.97 mmol)、PdCl₂(dppf)

DCM加合物(0.299 g, 0.366 mmol)及1,4-二噁烷(7mL)合併且置於氮氣下(在真空/氮氣之間循環3次)。添加5-溴-N-(3-羥丙基)-2-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(中間物27, 1.7 g, 3.66 mmol)於1,4-二噁烷(7 mL)中之溶液, 且混合物在真空/氮氣之間循環3次。隨後將反應物在微波反應器中於100°C下加熱90分鐘。冷卻後, 經由矽藻土過濾混合物, 用DCM (50 mL)洗滌且真空移除溶劑。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(60 mL)、水(60 mL)及鹽水(20 mL)中。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)再萃取分離水層。合併之有機層通過疏水性玻璃料且真空移除溶劑。藉由矽膠管柱層析純化粗產物, 用含50%-100%乙酸乙酯之環己烷溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.89$, $[M+H]^+ = 350$ 。

中間物29

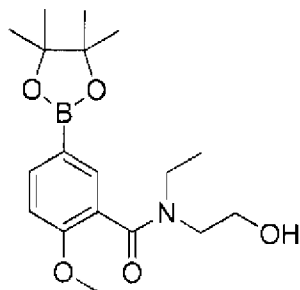
5-溴-N-乙基-N-(2-羥基乙基)-2-甲氧基苯甲醯胺



【0293】向經攪拌之5-溴-2-甲氧基苯甲酸(500 mg, 2.164 mmol)於2-MeTHF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.2 mL, 6.87 mmol)及HATU (980 mg, 2.58 mmol)。15分鐘後, 添加2-(乙胺基)乙-1-醇(0.25 mL, 2.56 mmol), 且將反應物攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之間。用乙酸乙酯(50 mL)進一步萃取水相。用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)洗滌合併之有機相, 且減壓移除溶劑。藉由矽膠層析純化殘餘物, 用含0至100%乙酸乙酯:乙醇(3:1, 含有1%三乙胺)之環己烷溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.8$, $[M+H]^+ = 302$ 。

中間物30

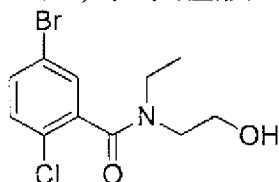
N-乙基-*N*-(2-羥基乙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺



【0294】 5-溴-*N*-乙基-*N*-(2-羥基乙基)-2-甲氧基苯甲醯胺(中間物 29, 1.2 g, 3.97 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (1.18 g, 4.65 mmol)、PdCl₂(dppf) (0.301 g, 0.411 mmol)、乙酸鉀 (1.17 g, 11.92 mmol)及1,4-二噁烷(8 mL)且藉由排空及再填充置於氮氣下。將混合物在微波反應器中在100℃下加熱1.5小時。冷卻後，經由矽藻土過濾反應混合物，用甲醇(250 mL)洗滌且減壓移除溶劑。將殘餘物再溶解於DCM (30 mL)中且用水(30 mL)分配。用DCM (3×30 mL)再萃取水層，且合併之有機萃取物通過疏水性玻璃料並蒸發至乾，得到標題化合物。LCMS (方法F): rt 0.92, [M+H]⁺ = 350。

中間物31

5-溴-2-氯-*N*-乙基-*N*-(2-羥基乙基)苯甲醯胺

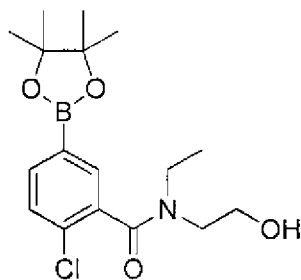


【0295】 向經攪拌之5-溴-2-氯苯甲酸(509 mg, 2.162 mmol)於2-MeTHF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.1 mL, 6.30 mmol)及HATU (1.05 g, 2.76 mmol)，且在室溫下攪拌反應物15分鐘。添加2-(乙胺基)乙

-1-醇(0.25 mL, 2.56 mmol)且攪拌反應物過週末。將混合物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之間。用乙酸乙酯(50 mL)進一步洗滌水相，且用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)洗滌合併之有機相，且減壓移除溶劑。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，用含20%-100%乙酸乙酯之環己烷溶離。合併含有產物之溶離份，且蒸發至乾。藉由逆相管柱層析進一步純化殘餘物，用含20%-60%乙腈(含有0.01%氨)於10 mM碳酸氫銨中之水(用氨溶液調節至pH 10)溶離，得到標題化合物。LCMS (方法E): $rt = 0.85$, $[M+H]^+ = 306$ 。

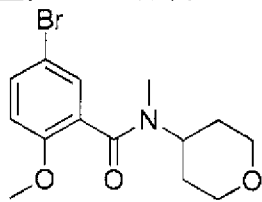
中間物32

2-氯-N-乙基-N-(2-羥基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺



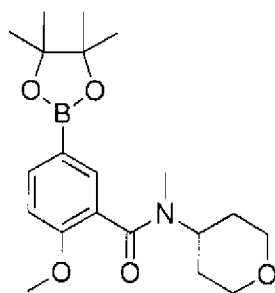
【0296】 將4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (462 mg, 1.819 mmol)、5-溴-2-氯-N-乙基-N-(2-羥基乙基)苯甲醯胺(中間物 31, 453 mg, 1.478 mmol)、PdCl₂(dppf) (111 mg, 0.152 mmol)及乙酸鉀(445 mg, 4.53 mmol)合併於1,4-二噁烷(4 mL)中。脫氣混合物且在微波反應器中在100°C下加熱1小時，三次。冷卻後，經由矽藻土過濾混合物，用甲醇(100 mL)洗滌且真空移除溶劑。將殘餘物分配於DCM (20 mL)與水(10 mL)之間。用DCM (2×10 mL)進一步洗滌分離水層。合併之有機層通過疏水性玻璃料，且真空移除溶劑，得到標題化合物。LCMS (方法D): $rt = 1.05$, $[M+H]^+ = 354$ 。

中間物33

5-溴-2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-呓喃-4-基)苯甲醯胺

【0297】 將HATU (1.391 g, 3.66 mmol)及DIPEA (1.72 mL, 9.85 mmol)添加至5-溴-2-甲氧基苯甲酸(0.752 g, 3.25 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌懸浮液且攪拌20分鐘。添加*N*-甲基四氫-2*H*-呓喃-4-胺(0.382 g, 3.32 mmol)，且將反應混合物攪拌18小時。在真空中移除溶劑。將反應混合物分配於DCM (50 mL)與水(50 mL)之間，用DCM (2×20 mL)進一步萃取水相，且經由疏水性玻璃料過濾有機相且真空移除溶劑。將殘餘物溶解於最少量之DCM中且藉由矽膠層析(120 g)純化，用含0-100%乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v)之環己烷溶離，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.89$, $[M+H]^+ = 328$ 。

中間物34

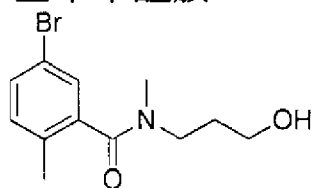
2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-呓喃-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺

【0298】 合併5-溴-2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-呓喃-4-基)苯甲醯胺(中間物33, 746 mg, 2.273 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啶) (692 mg, 2.73 mmol)、PdCl₂(dppf) DCM (194 mg,

0.238 mmol)、乙酸鉀(664 mg, 6.77 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)且在微波反應器中在100°C下加熱1小時。經由矽藻土過濾反應混合物且真空移除溶劑。將殘餘物分配於水(25 mL)與DCM (25 mL)之間, 用DCM (2×15 mL)進一步萃取水相, 且經由疏水性玻璃料過濾有機相, 接著蒸發至乾, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.01$, $[M+H]^+ = 376$ 。

中間物35

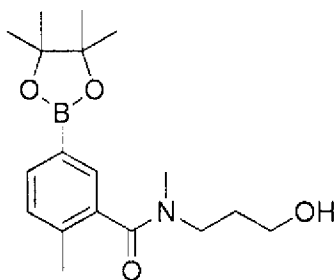
5-溴-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0299】在室溫下將5-溴-2-甲基苯甲酸(504 mg, 2.344 mmol)、HATU (1053 mg, 2.77 mmol)及DIPEA (0.5 mL, 2.86 mmol)於DMF (4 mL)中攪拌30分鐘, 之後添加3-(甲胺基)丙-1-醇(0.275 mL, 2.83 mmol)。3小時後將混合物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(15 mL)之間。用乙酸乙酯(15 mL)進一步萃取分離水層。用5%氯化鋰水溶液(2×10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層。有機層通過疏水性玻璃料且真空移除溶劑。藉由矽膠管柱層析純化粗產物, 用含50%-100%乙酸乙酯之環己烷溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.80$, $[M+H]^+ = 286$ 。

中間物36

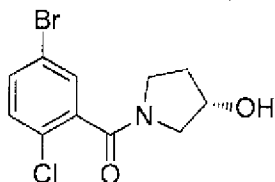
N-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺



【0300】 將乙酸鉀(636 mg, 6.48 mmol)、5-溴-N-(3-羥丙基)-N,2-二甲基苯甲醯胺(中間物35, 685 mg, 2.154 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (663 mg, 2.61 mmol)及PdCl₂(dppf) (131 mg, 0.179 mmol)合併於1,4-二噁烷(5 mL)中。藉由在真空與氮氣之間循環五次而將混合物置於氮氣下，且在微波反應器中在100°C下加熱1小時。冷卻後，在真空中移除溶劑且將殘餘物分配於DCM (30 mL)與水 (20 mL) 之間。用DCM (2×20 mL)進一步洗滌分離水層，且合併之有機層通過疏水性玻璃料且真空移除溶劑，得到標題化合物。LCMS (方法J): rt = 0.97, [M+H]⁺ = 334。

中間物37

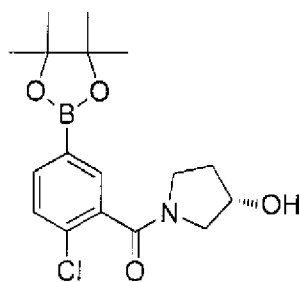
(S)-(5-溴基-2-氯苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮



【0301】 使用5-溴-2-氯苯甲酸(480 mg, 2.039 mmol)及(S)-吡咯啉-3-醇(178 mg, 2.039 mmol)以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): rt = 0.73, [M+H]⁺ = 303。

中間物38

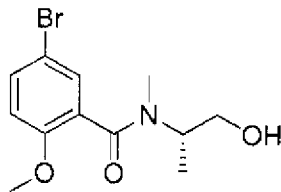
(S)-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮



【0302】 使用(S)-(5-溴基-2-氯苯基)(3-羟基吡咯啉-1-基)甲酮(中間物37)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.72$, $[M+H]^+ = 352$ 。

中間物39

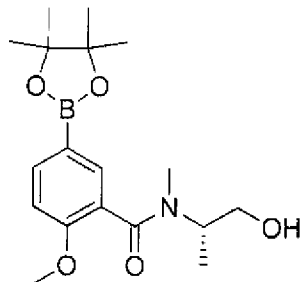
(S)-5-溴-N-(1-羟基丙-2-基)-2-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺



【0303】 使用5-溴-2-甲氧基苯甲酸(0.747 g, 3.23 mmol)及(S)-2-(甲胺基)丙-1-醇(0.321 g, 3.6 mmol)以類似於中間物35之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.77$, $[M+H]^+ = 302$ 。

中間物40

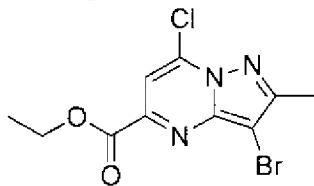
(S)-N-(1-羟基丙-2-基)-2-甲氧基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺



【0304】 使用(S)-5-溴-N-(1-羟基丙-2-基)-2-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(中間物39)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.89$, $[M+H]^+ = 350$ 。

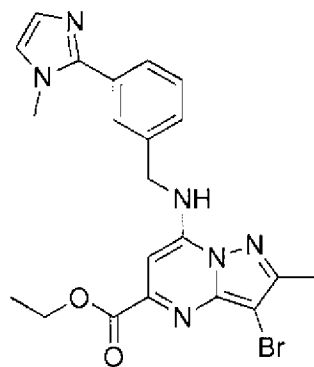
中間物41

3-溴基-7-氯-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯



【0305】 使用NBS以類似於中間物6之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 1.11$, $[M+H]^+ = 320$ 。

中間物42

3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯

【0306】 在氮氣下將3-溴基-7-氯-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物41，685 mg，2.15 mmol)、(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)甲胺(中間物3，443 mg，2.365 mmol)及DIPEA (0.751 mL，4.3 mmol)在80℃下在DMSO (5 mL)中攪拌3.5小時。冷卻後，將混合物倒入冰冷之水上，且藉由過濾收集沈澱物。接著將濾餅溶解於DCM中，減壓乾燥且用二乙醚濕磨，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.06$, $[M+H]^+ = 469$ 。

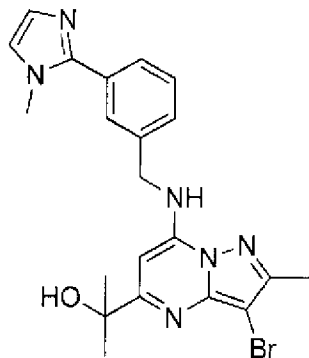
中間物42之替代性製備

【0307】 在DMSO (500 mL)中在80℃下將3-溴基-7-氯-2-甲基吡啶

并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物41, 50 g, 157 mmol)、(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)甲胺(中間物3, 35.3 g, 188 mmol)及DIPEA (54.8 mL, 314 mmol)攪拌3小時。冷卻後, 將混合物倒入冰冷之水中, 且藉由過濾收集沈澱物。用二乙醚(500 mL)濕磨所獲得之固體, 過濾且乾燥, 得到標題化合物。LCMS (方法C): $rt = 1.44$, $[M+H]^+ = 469$ 。

中間物43

2-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-2-醇



【0308】在氮氣下在0℃下於THF (35 mL)中攪拌3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物42, 1.76 g, 3.75 mmol)。在10分鐘內添加甲基氯化鎂(3 M在THF中) (5.6 mL, 16.8 mmol), 且在0℃下將混合物攪拌30分鐘。將混合物升溫至室溫, 且攪拌隔夜。用飽和氯化銨水溶液(5 mL)淬滅反應混合物, 接著用DCM (100 mL)及飽和氯化銨水溶液(100 mL)分配。收集有機相且用DCM (2×25 mL)洗滌水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且蒸發至乾。在氮氣下在0℃下於THF (35 mL)中攪拌殘餘物。在10分鐘內添加甲基氯化鎂(3 M於THF中) (3.75 mL, 11.25 mmol), 且在0℃下將混合物攪拌40分鐘, 之後在室溫下攪拌20分鐘用飽和氯化銨水溶液(5 mL)淬滅反應混合物接著用DCM (100 mL)及飽和氯化銨水溶液(100 mL)分配。收集有機相且

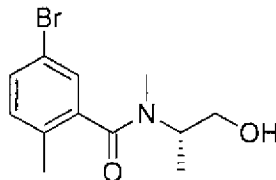
用DCM (2×25 mL)洗滌水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料，減壓濃縮在高真空線上乾燥4天，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.65$, $[M+H]^+ = 455$ 。

中間物43之替代性製備

【0309】在氮氣下在5°C下於DCM (300mL)及THF (100 mL)中攪拌3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物42, 81 g, 173 mmol)。在45分鐘內滴加甲基氯化鎂(3 M於THF中) (230 mL, 690 mmol)，維持內部溫度低於15°C且攪拌另外的10分鐘。用飽和氯化銨水溶液(400 mL)淬滅混合物且分配於DCM (2 L)與水(2 L)之間。用硫酸鎂乾燥有機相且減壓濃縮。將所得殘餘物溶解於DCM (500 mL)及THF(250 mL)中且在氮氣下冷卻至0°C。在1小時內滴加甲基氯化鎂(3 M於THF中) (173 mL, 518 mmol)，維持內部溫度低於10°C。添加後，在5°C下攪拌混合物10分鐘。用飽和氯化銨水溶液(400 mL)淬滅混合物且分配於DCM (2 L)與水(2 L)之間。用硫酸鎂乾燥有機相且減壓濃縮，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.60$, $[M+H]^+ = 455$ 。

中間物44

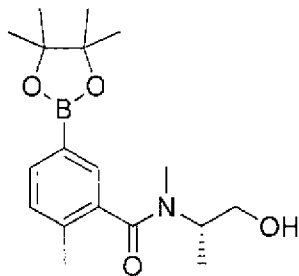
(*S*)-5-溴-*N*-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0310】使用5-溴-2-甲基苯甲酸(800 mg, 3.72 mmol)及(*S*)-2-(甲胺基)丙-1-醇(332 mg, 3.72 mmol)以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.82$, $[M+H]^+ = 286$ 。

中間物45

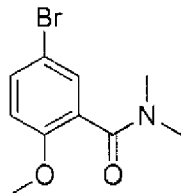
(*S*)-*N*-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺



【0311】 使用(*S*)-5-溴-*N*-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺(中間物44)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.92$, $[M+H]^+ = 334$ 。

中間物46

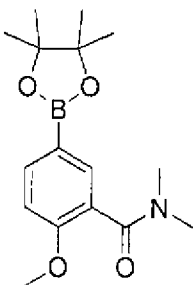
5-溴-2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺



【0312】 使用5-溴-2-甲氧基苯甲酸(483 mg, 2.091 mmol)及二甲胺(2 M於THF中) (1.254 mL, 2.509 mmol)以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.85$, $[M+H]^+ = 258$ 。

中間物47

2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺

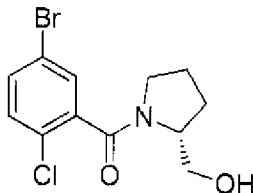


【0313】 使用5-溴-2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基苯甲醯胺(中間物46)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.01$,

$[M+H]^+ = 306$ 。

中間物48

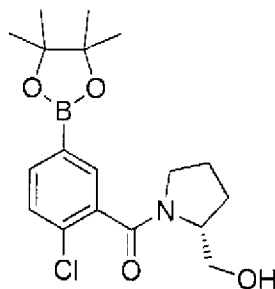
(*R*)-(5-溴-2-氯苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)甲酮



【0314】 使用5-溴-2-氯苯甲酸(503 mg, 2.136 mmol)及(*R*)-吡咯啉-2-基甲醇以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.89$, $[M+H]^+ = 320$ 。

中間物49

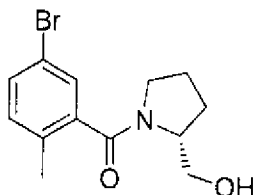
(*R*)-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)甲酮



【0315】 使用(*R*)-(5-溴-2-氯苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)甲酮(中間物48)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.94$, $[M+H]^+ = 366$ 。

中間物50

(*R*)-(5-溴-2-甲基苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)甲酮

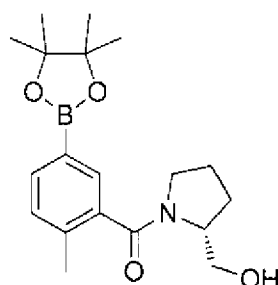


【0316】 當一次性添加(*R*)-吡咯啉-2-基甲醇(0.3 mL, 3.04 mmol)

時，在室溫下將5-溴-2-甲基苯甲酸(534 mg, 2.483 mmol)、HATU (1074 mg, 2.82 mmol)及DIPEA (0.520 mL, 2.98 mmol)於DMF (1 mL)及THF(5 mL)中攪拌30分鐘。攪拌反應物18小時。在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(40 mL)中且藉由水(20 mL)分配。分離有機層並用5%氯化鋰水溶液(2×10 mL)、水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機層接著通過疏水性玻璃料且真空移除溶劑。將殘餘物溶解於最小量之DCM中且裝載至矽膠管柱(80 g)上且在12 CV內藉由含0%至100%乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)之環己烷溶離，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.87$, $[M+H]^+ = 298$ 。

中間物51

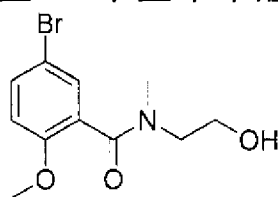
(*R*)-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮



【0317】 使用(*R*)-(5-溴-2-甲基苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)甲酮(中間物50)以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.02$, $[M+H]^+ = 346$ 。

中間物52

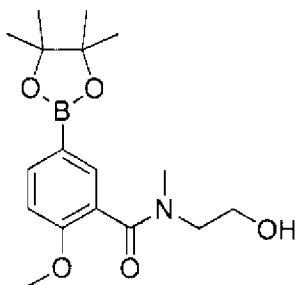
5-溴-*N*-(2-羥基乙基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺



【0318】 使用5-溴-2-甲氧基苯甲酸(400 mg, 1.731 mmol)及2-(甲胺基)乙-1-醇(0.167 mL, 2.078 mmol)以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.72$, $[M+H]^+ = 288$ 。

中間物53

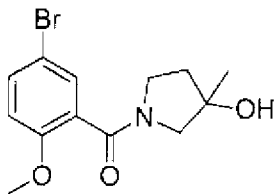
N-(2-羥基乙基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺



【0319】 使用5-溴-*N*-(2-羥基乙基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺(中間物52)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.85$, $[M+H]^+ = 336$ 。

中間物54

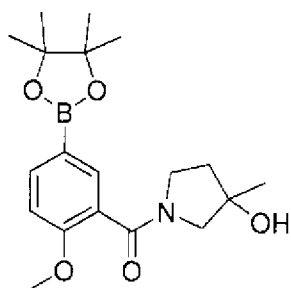
(5-溴基-2-甲氧基)(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



【0320】 使用5-溴-2-甲氧基苯甲酸(503 mg, 2.177 mmol)及3-甲基吡咯啶-3-醇(244 mg, 2.412 mmol)以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.76$, $[M+H]^+ = 314$ 。

中間物55

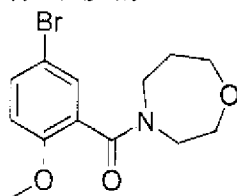
(3-羥基-3-甲基吡咯啶-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮



【0321】 使用(5-溴基-2-甲氧苯基)(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲酮(中間物54)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.91$, $[M+H]^+ = 362$ 。

中間物56

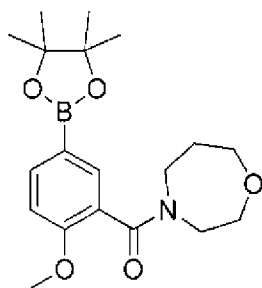
(5-溴基-2-甲氧苯基)(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲酮



【0322】 使用5-溴-2-甲氧基苯甲酸(528 mg, 2.285 mmol)及1,4-氧氮雜環庚烷(272 mg, 2.69 mmol)以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.87$, $[M+H]^+ = 316$ 。

中間物57

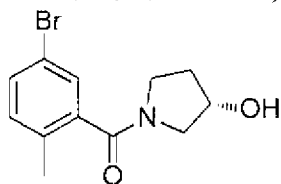
(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲酮



【0323】 使用(5-溴基-2-甲氧苯基)(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)甲酮(中間物56)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.0$, $[M+H]^+ = 362$ 。

中間物58

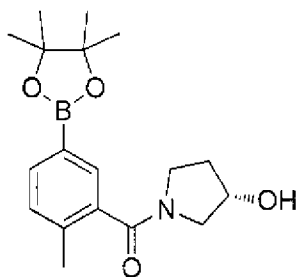
(S)-(5-溴基-2-甲基苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮



【0324】 使用5-溴-2-甲基苯甲酸(493 mg, 2.293 mmol)及(S)-吡咯啉-3-醇(0.23 mL, 2.77 mmol)以類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.75$, $[M+H]^+ = 284$ 。

中間物59

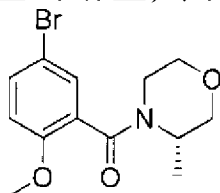
(S)-(3-羥基吡咯啉-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苯基)甲酮



【0325】 使用(S)-(5-溴基-2-甲基苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮(中間物58)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.87$, $[M+H]^+ = 332$ 。

中間物60

(S)-(5-溴基-2-甲氧基苯基)(3-甲基嗎啉基)甲酮

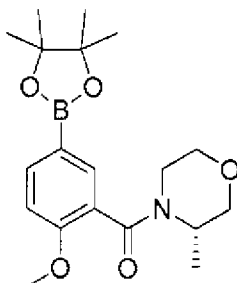


【0326】 使用5-溴-2-甲氧基苯甲酸(505 mg, 2.186 mmol)及(S)-3-甲基嗎啉(251 mg, 2.481 mmol)以類似於中間物50之方式製備，得到標

題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.92$, $[M+H]^+ = 314$ 。

中間物61

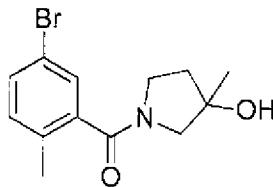
(*S*)-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)(3-甲基嗎啉基)甲酮



【0327】 使用(*S*)-(5-溴基-2-甲氧基苯基)(3-甲基嗎啉基)甲酮(中間物60)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.04$, $[M+H]^+ = 362$ 。

中間物62

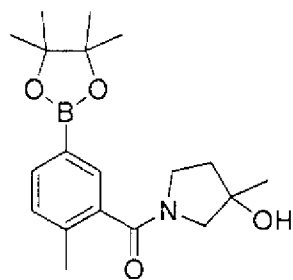
(5-溴基-2-甲基苯基)(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲酮



【0328】 使用5-溴-2-甲基苯甲酸(394 mg, 1.832 mmol)及3-甲基吡咯啉-3-醇(222 mg, 2.199 mmol)以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.81$, $[M+H]^+ = 298$ 。

中間物63

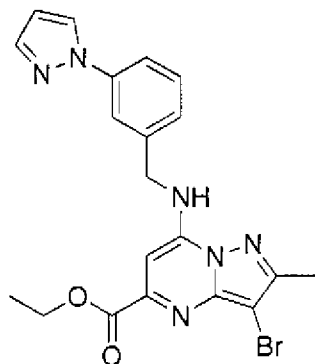
(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮



【0329】 使用(5-溴基-2-甲基苯基)(3-羟基-3-甲基吡咯啉-1-基)甲酮(中間物62)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.91$, $[M+H]^+ = 346$ 。

中間物64

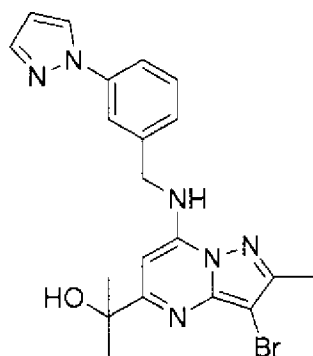
7-((3-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-3-溴基-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯



【0330】 使用(3-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)甲胺(可購自Sigma-Aldrich公司)以類似於中間物42之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.21$, $[M+H]^+ = 455$ 。

中間物65

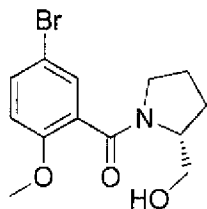
7-((3-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-3-溴基-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯



【0331】 使用7-((3-(1*H*-吡唑-1-基)苄基)胺基)-3-溴基-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物64)以類似於中間物43之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.20$, $[M+H]^+ = 441$ 。

中間物66

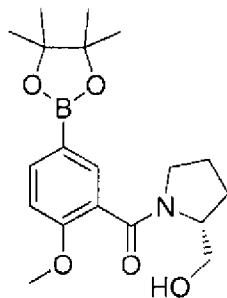
(*R*)-(5-溴-2-甲氧苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)甲酮



【0332】 使用5-溴-2-甲氧基苯甲酸及(*R*)-吡咯啉-2-基甲醇以類似於中間物35之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.83$, $[M+H]^+ = 314$ 。

中間物67

(*R*)-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮

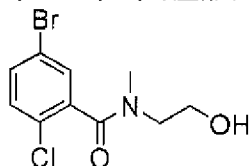


【0333】 使用(*R*)-(5-溴-2-甲基苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)甲酮(中間物66)以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS

(方法F): $rt = 1.02$, $[M+H]^+ = 362$ 。

中間物68

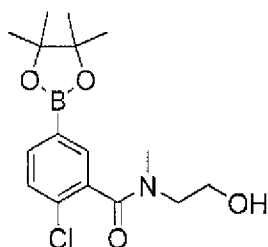
5-溴-2-氯-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基苯甲醯胺



【0334】 使用含5-溴-2-氯苯甲酸及2-(甲胺基)乙-1-醇之THF以類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.77$, $[M+H]^+ = 294$ 。

中間物69

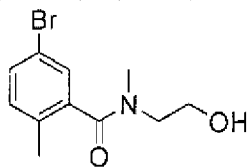
2-氯-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺



【0335】 使用中間物68以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.75$, $[M+H]^+ = 340$ 。

中間物70

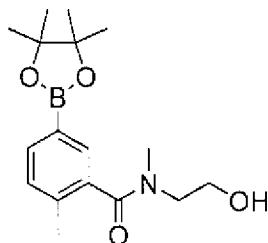
5-溴-*N*-(2-羥基乙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0336】 使用5-溴-2-甲基苯甲酸及2-(甲胺基)乙-1-醇以類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.76$, $[M+H]^+ = 274$ 。

中間物71

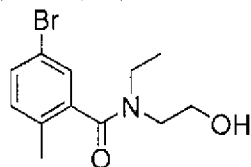
N-(2-羥基乙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺



【0337】 使用中間物70以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.85$, $[M+H]^+ = 320$ 。

中間物72

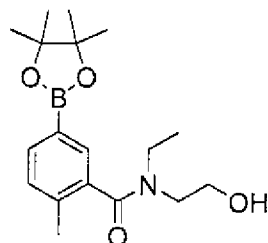
5-溴-*N*-(2-羥基乙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0338】 使用含5-溴-2-甲基苯甲酸及2-(乙胺基)乙-1-醇之THF以類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.84$, $[M+H]^+ = 286$ 。

中間物73

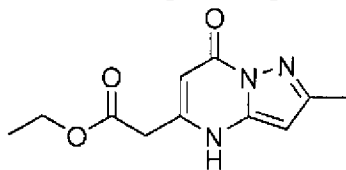
N-乙基-*N*-(2-羥基乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺



【0339】 使用中間物72以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.95$, $[M+H]^+ = 334$ 。

中間物74

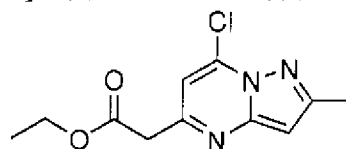
2-(2-甲基-7-側氧基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酸乙酯



【0340】在室溫下向經攪拌之5-甲基-1*H*-吡唑-3-胺(25 g, 257 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液中添加3-丙酮二羧酸二乙酯(56.8 mL, 309 mmol), 繼之以乙酸(7.37 mL, 129 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌6小時。使混合物冷卻至室溫。藉由過濾收集固體、用乙基醚洗滌且乾燥, 得到標題化合物。LCMS (方法H): $rt = 1.55$, $[M+H]^+ = 236$ 。

中間物75

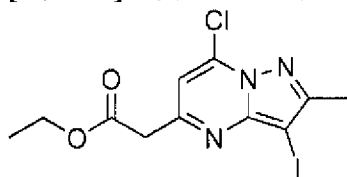
2-(7-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酸乙酯



【0341】在0°C下向經攪拌之2-(2-甲基-7-側氧基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酸乙酯(中間物74, 22.5 g, 96 mmol)於乙腈(250 mL)中之溶液中添加DIPEA (33.4 mL, 191 mmol)、*N*-甲基嗎啉(0.105 mL, 0.956 mmol)及POCl₃ (17.83 mL, 191 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後, 濃縮混合物, 且接著倒入至冰/水上。用碳酸氫鈉中和混合物且用乙酸乙酯萃取(2×300 mL)。用鹽水洗滌合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(含0至20%乙酸乙酯之己烷)純化殘餘物, 得到標題化合物。LCMS (方法H): $rt = 2.05$, $[M+H]^+ = 254$ 。

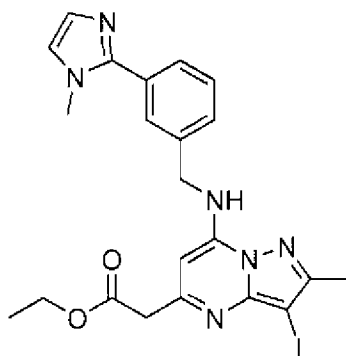
中間物76

2-(7-氯-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酸乙酯



【0342】 在0℃下向經攪拌之2-(7-氯-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酸乙酯(中間物75, 8 g, 31.5 mmol)於DMF (160 mL)中之溶液中添加*N*-碘代丁二醯亞胺(7.09 g, 31.5 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。將反應混合物倒入至冰冷的水上且藉由過濾收集沈澱固體。藉由矽膠層析(含0至10%乙酸乙酯之己烷)純化殘餘物, 得到標題化合物。LCMS (方法H): $rt = 2.43$, $[M+H]^+ = 380$ 。

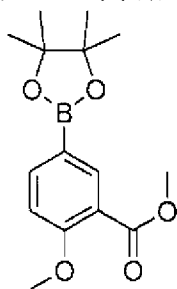
中間物77

2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酸乙酯

【0343】 將2-(7-氯-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酸乙酯(中間物76, 6 g, 15.81 mmol)、(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)甲胺(中間物3, 3.55 g, 18.97 mmol)及DIPEA (5.52 mL, 31.6 mmol)於DMSO (50 mL)中的混合物在60℃下攪拌並加熱2小時。冷卻後, 將反應混合物倒入至冰冷的水(300 mL)上且藉由過濾收集沈澱固體, 接著減壓乾燥, 得到標題化合物。LCMS (方法H): $rt = 1.74$, $[M+H]^+ = 531$ 。

中間物78

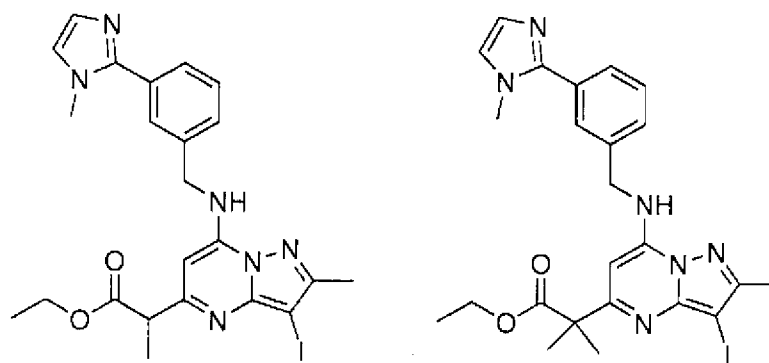
2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯



【0344】在氮氣下將5-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯(20 g, 68.5 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(17.39 g, 68.5 mmol)、乙酸鉀(20.16 g, 205 mmol)及氯化雙(三苯膦)鈹(II) (3.85 g, 5.48 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)中之溶液/懸浮液加熱至100℃。在100℃下攪拌反應混合物20小時且接著使其冷卻。經由矽藻土墊過濾反應混合物。用乙酸乙酯(250 mL)洗滌該墊。向濾液添加1 M氫氯酸(250 mL)。用鹽水(100 mL)洗滌有機相且接著用硫酸鎂乾燥。在真空中移除溶劑。將其溶解於DCM中且施加至矽石盒(750 g)，且在9 CV內用含0-50%乙酸乙酯之環己烷之梯度溶離。所需溶離份經合併且在真空蒸發，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 1.16$, $[M+H]^+ = 293$ 。

中間物79及中間物80

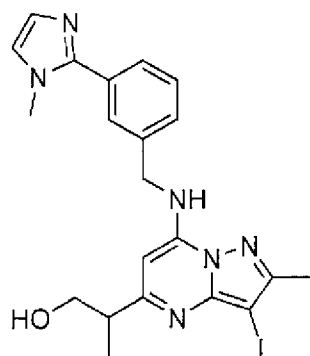
2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙酸乙酯及2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-2-甲基丙酸乙酯



【0345】 在乾燥小瓶中，在氮氣下在0℃下於THF (4.0 mL)中攪拌2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙酸乙酯(中間物77, 400 mg, 0.754 mmol)。添加碘代甲烷(0.05 mL, 0.8 mmol)且在0℃下將混合物攪拌1分鐘，之後添加LiHMDS (1 M於THF中) (1.6 mL, 1.6 mmol)。在0℃下攪拌反應物5分鐘，隨後升溫至室溫。15分鐘後，用飽和NH₄Cl水溶液(2 mL)稀釋反應混合物且攪拌5分鐘。將混合物轉移至具有DCM (20 mL)及水(20 mL)之分液漏斗。分配各相且收集有機層。用DCM (2×10 mL)進一步洗滌水溶液，且用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，經由疏水性玻璃料過濾且蒸發至乾。自DCM (1 mL)將粗產物濕式裝載至28 g KP -NH管柱上且用含10%-50%乙酸乙酯:乙醇(3:1，含有1%三乙胺)之環己烷溶離。藉由逆相層析進一步純化樣本，用含40%-90%乙腈之pH 10緩衝碳酸銨水溶離。單獨合併含有各產物之溶離份，減壓濃縮且在真空烘箱中乾燥過週末，得到所要標題化合物。中間物79: LCMS (方法F): rt = 1.16, [M+H]⁺ = 545。中間物80: LCMS (方法F): rt = 1.27, [M+H]⁺ = 559。

中間物81

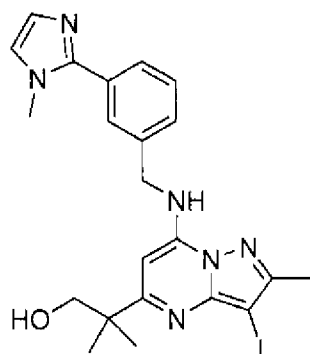
2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-醇



【0346】 在氮氣下在0℃下於THF (1.5 mL)中攪拌2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙酸乙酯(中間物79, 87 mg, 0.160 mmol)。滴加DIBAL-H (1 M於THF中) (0.5 mL, 0.5 mmol), 且將混合物攪拌45分鐘。用1 M羅謝爾鹽水淬滅混合物, 且劇烈攪拌30分鐘。用DCM (10 mL)及水(10 mL)分離混合物。用DCM (2×10 mL)進一步洗滌分離水相, 且合併之有機物通過疏水性玻璃料且減壓濃縮, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.99$, $[M+H]^+ = 503$ 。

中間物82

2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-2-甲基丙-1-醇

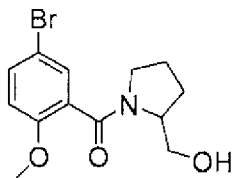


【0347】 使用2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-2-甲基丙酸乙酯(中間物80)以類似於中間物81之方式製備, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.12$, $[M+H]^+ =$

517。

中間物83

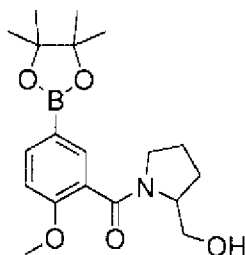
(5-溴基-2-甲氧苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)甲酮



【0348】 使用含5-溴-2-甲氧基苯甲酸及吡咯啉-2-基甲醇之THF以類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.84$, $[M+H]^+ = 314$ 。

中間物84

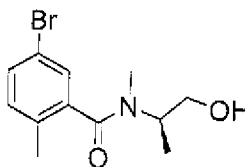
(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮



【0349】 使用中間物83以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.96$, $[M+H]^+ = 362$ 。

中間物85

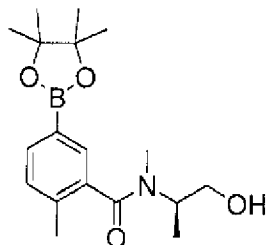
(*R*)-5-溴基-*N*-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0350】 使用含5-溴-2-甲氧基苯甲酸及(*R*)-2-(甲胺基)丙-1-醇之THF以類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.82$, $[M+H]^+ = 286$ 。

中間物86

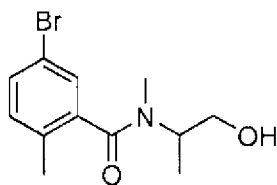
(*R*)-*N*-(1-羟基丙-2-基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酰胺



【0351】 使用中間物85以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.91$, $[M+H]^+ = 334$ 。

中間物87

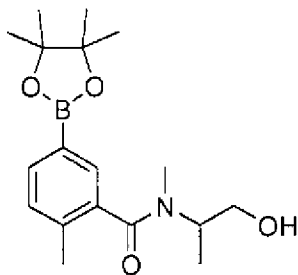
5-溴-*N*-(1-羟基丙-2-基)-*N*,2-二甲基苯甲酰胺



【0352】 使用含5-溴-2-甲基苯甲酸及2-(甲胺基)丙-1-醇之THF以類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.82$, $[M+H]^+ = 286$ 。

中間物88

N-(1-羟基丙-2-基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酰胺

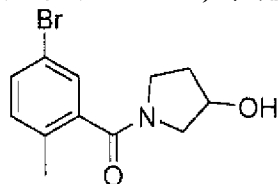


【0353】 使用5-溴-*N*-(1-羟基丙-2-基)-*N*,2-二甲基苯甲酰胺(中間物87)以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): rt

= 0.91, $[M+H]^+ = 334$ 。

中間物89

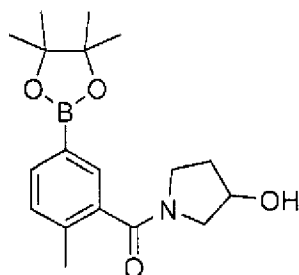
(5-溴基-2-甲基苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮



【0354】 使用含5-溴-2-甲基苯甲酸及吡咯啉-3-醇之THF以類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.75$, $[M+H]^+ = 284$ 。

中間物90

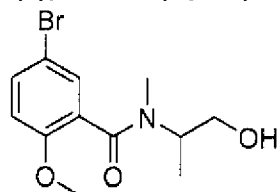
(3-羥基吡咯啉-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苯基)甲酮



【0355】 使用(5-溴基-2-甲基苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮(中間物89)以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.84$, $[M+H]^+ = 332$ 。

中間物91

5-溴-N-(1-羥基丙-2-基)-2-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺

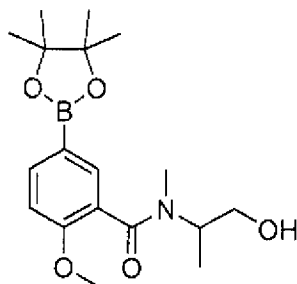


【0356】 使用含5-溴-2-甲氧基苯甲酸及2-(甲胺基)丙-1-醇之THF以

類似於中間物29之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.76$, $[M+H]^+ = 302$ 。

中間物92

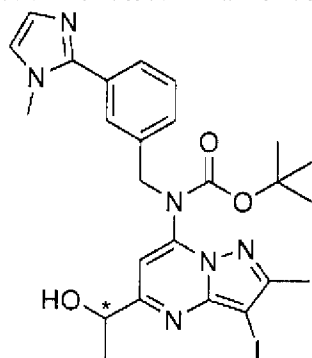
***N*-(1-羥基丙-2-基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺**



【0357】 使用5-溴-*N*-(1-羥基丙-2-基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺 (中間物91)以類似於中間物36之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.89$, $[M+H]^+ = 350$ 。

中間物93及中間物94

(5-(1-羥基乙基)-3-碘-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯，異構體1及異構體2

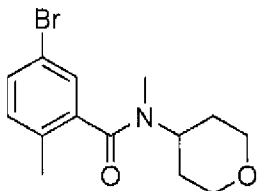


【0358】 使用Chiralpak AD-H (30 mm×250 mm, 5 μ m)及30%乙醇 (含有0.2%異丙胺)/庚烷(含有0.2%異丙胺)之溶劑系統在30 mL/min下分離 (5-(1-羥基乙基)-3-碘-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物26, 60 mg, 0.123 mmol)，得到對

掌性標題化合物。異構體1: LCMS (方法F): $rt = 0.97$, $[M+H]^+ = 489$ 。對掌性HPLC: $rt = 10.73$, 99.7%。異構體2: LCMS (方法F): $rt = 0.97$, $[M+H]^+ = 489$ 。對掌性HPLC: $rt = 7.53$, 100%。

中間物95

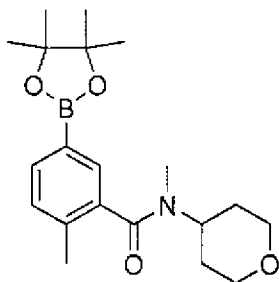
5-溴-*N*,2-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯甲醯胺



【0359】 使用含5-溴-2-甲基苯甲酸及*N*-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-胺之THF以類似於中間物33之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.96$, $[M+H]^+ = 312$ 。

中間物96

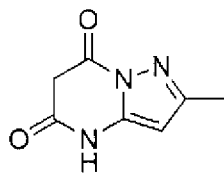
N,2-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺



【0360】 使用5-溴-*N*,2-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯甲醯胺(中間物95)以類似於中間物32之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.06$, $[M+H]^+ = 360$ 。

中間物97

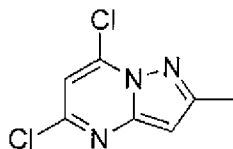
2-甲基吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5,7(4*H*,6*H*)-二酮



【0361】 在氮氣氛圍下將5-甲基-1*H*-吡唑-3-胺(50 g, 515 mmol)溶解於乙醇(500 ml)中。在乙醇中添加乙醇鈉(334 g, 1030 mmol)，繼之以丙二酸二乙酯(86 mL, 566 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物4小時。使反應混合物冷卻至室溫，且藉由過濾收集沈澱固體，用過量乙醇(1000 mL)洗滌且乾燥，得到標題化合物。LCMS (方法B): $rt = 0.48$, $[M+H]^+ = 166$ 。

中間物98

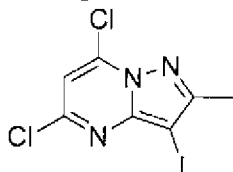
5,7-二氯-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶



【0362】 將2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5,7(4*H*,6*H*)-二酮(中間物97, 35 g, 212 mmol)添加至氧氯化磷(395 ml, 4239 mmol)，且在100℃下將混合物加熱24小時。將混合物冷卻至室溫，且減壓蒸餾過量氧氯化磷。與甲苯(2×200 ml)共蒸餾混合物。藉由矽膠管柱層析(含20%乙酸乙酯之石油醚)純化粗產物，得到標題化合物。LCMS (方法B): $rt = 3.21$, $[M+H]^+ = 201$ 。

中間物99

5,7-二氯-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶

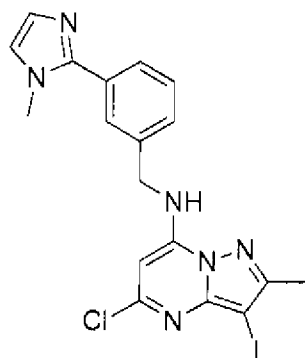


【0363】 在0℃下向經攪拌之5,7-二氯-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶(中

間物98，15 g，74.2 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中分批添加乙酸 (29.8 mL，520 mmol)，繼之以NIS (16.70 g，74.2 mmol)。在0℃下將所得反應混合物攪拌1小時。添加10%亞硫酸鈉水溶液(200 mL)且在室溫下劇烈攪拌30分鐘。分離DCM層並用飽和硫代硫酸鈉(300 mL)、鹽水(200 mL)隨後水(100 mL)洗滌，且用無水硫酸鈉乾燥有機層且過濾。在減壓下濃縮濾液，得到標題化合物。LCMS (方法E): $rt = 2.37$, $[M+H]^+ = 328$ 。

中間物100

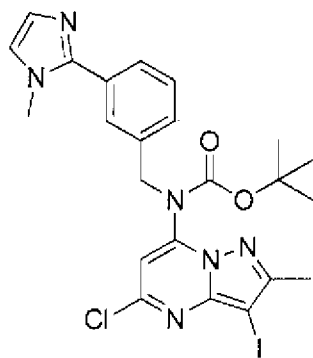
5-氯-3-碘-2-甲基-N-(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-胺



【0364】 將(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)甲胺(中間物3，31 g，122 mmol)、5,7-二氯-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶(中間物99，39.9 g，122 mmol)及DIPEA (63.8 mL，365 mmol)於DMSO (500 mL)中的混合物在50℃下攪拌並加熱18小時。冷卻後，將反應混合物倒入至冰冷的水(1500 mL)上。藉由過濾收集沈澱固體，減壓乾燥，得到標題化合物。LCMS (方法C): $rt = 2.19$, $[M+H]^+ = 479$ 。

中間物101

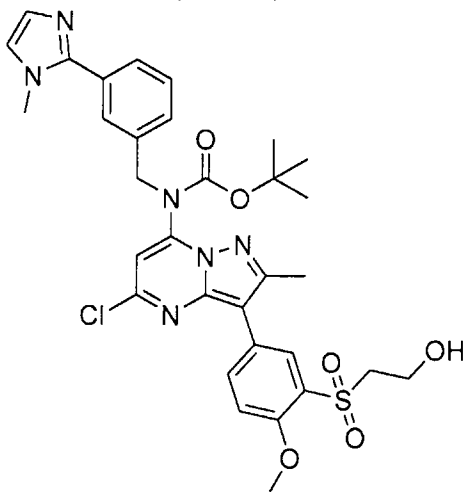
(5-氯-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯



【0365】 向經攪拌之5-氯-3-碘-2-甲基-*N*-(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-胺(中間物100, 50 g, 96 mmol)於DCM (1000 mL)中之溶液中添加DIPEA (25.03 mL, 143 mmol)、DMAP (1.167 g, 9.55 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(33.3 mL, 143 mmol)。將反應物在室溫下攪拌3小時。用DCM (1000 mL)稀釋反應混合物, 用水(1000 mL)洗滌, 用無水硫酸鈉乾燥, 過濾且減壓濃縮。藉由矽膠層析(含80%乙酸乙酯之石油醚)純化粗產物, 得到標題化合物。LCMS (方法D):rt=6.33,[M+H]⁺ = 579。

中間物102

(5-氯-3-(3-((2-羥基乙基)磺醯基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯

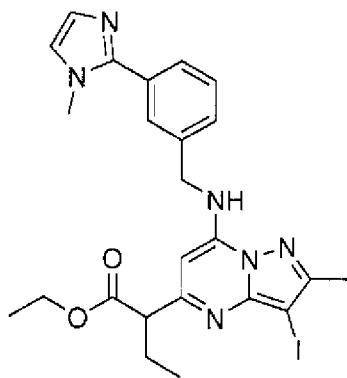


【0366】 將(5-氯-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物101, 506 mg, 0.874

mmol)、2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺基)乙-1-醇(中間物19, 268 mg, 0.783 mmol)、三苯基膦(13 mg, 0.042 mmol)、PdCl₂(PhCN)₂ (18 mg, 0.047 mmol)及碳酸鈉(193 mg, 1.821 mmol)合併於1,4-二噁烷(6 mL)及水(1.5 mL)中。將混合物用氮氣充氣1分鐘且加熱至80°C維持4小時。添加2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺基)乙-1-醇(中間物19, 113 mg, 0.330 mmol)、三苯基膦(13 mg, 0.042 mmol)及PdCl₂(PhCN)₂ (18 mg, 0.047 mmol)。將混合物用氮氣充氣1分鐘且接著加熱至80°C隔夜。使混合物冷卻且減壓濃縮。在乙酸乙酯(20 mL)中漿化殘餘物且經由矽藻土過濾, 用乙酸乙酯(40 mL)且接著DCM (40 mL)洗滌。減壓濃縮合併之濾液以移除DCM且接著用水(40 mL)分配。分離有機層, 通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。將殘餘物溶解於DMSO:甲醇(6 mL, 1:1)中且藉由MDAP(方法A)純化。合併含有產物之溶離份且減壓濃縮, 得到標題化合物。LCMS (方法F):rt=1.12, [M+H]⁺ = 667。

中間物103

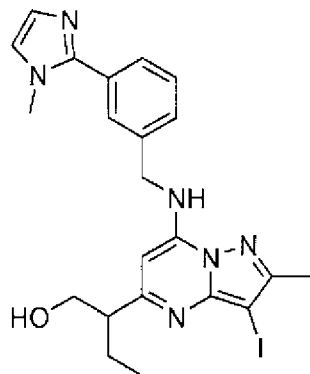
2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丁酸乙酯



【0367】 使用碘乙烷以類似於中間物79之方式製備, 得到標題化合物。LCMS (方法F): rt = 1.24, [M+H]⁺ = 559。

中間物104

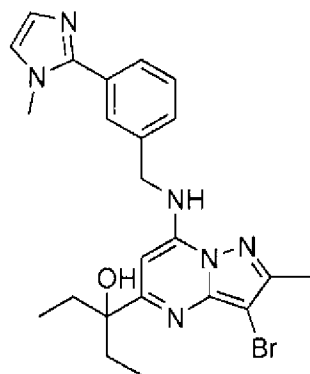
2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丁-1-醇



【0368】 使用2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丁酸乙酯(中間物103)以類似於中間物81之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.05$, $[M+H]^+ = 517$ 。

中間物105

3-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)戊-3-醇

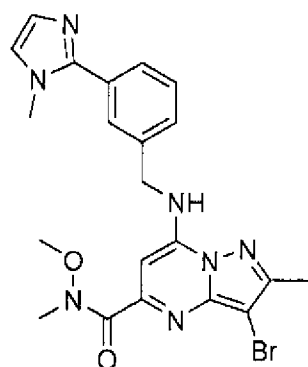


【0369】 在氮氣下在0℃下於THF (5 mL)中攪拌3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物42, 253 mg, 0.539 mmol)。在5分鐘內添加溴化乙基鎂(1 M於THF中)(2.4 mL, 2.4 mmol)，且在0℃下將混合物攪拌30分鐘接著升溫至室溫。2小時後，用飽和氯化銨水溶液(2 mL)淬滅反應混合物且用DCM (10 mL)

及飽和氯化銨水溶液(10 mL)分配。收集有機相且用DCM (2×5 mL)洗滌水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且蒸發至乾。在氮氣下在0℃下於THF (5 mL)中攪拌殘餘物。在5分鐘內添加溴化乙基鎂(1 M於THF中)(1.6 mL, 1.6 mmol)且在0℃下將混合物攪拌30分鐘。用飽和氯化銨水溶液(2 mL)淬滅混合物且用DCM (10 mL)及飽和氯化銨水溶液(10 mL)分配。收集有機相且用DCM (2×5 mL)洗滌水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。將殘餘物溶解於甲醇:DMSO (2 mL, 1:1)中且藉由MDAP (方法A)純化。合併含有產物之溶離份, 蒸發至乾且在真空烘箱中進一步乾燥隔夜, 得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.80$, $[M+H]^+ = 483$ 。

中間物106

3-溴基-*N*-甲氧基-*N*,2-二甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-甲醯胺

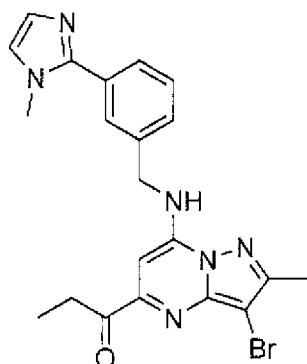


【0370】 將*N*,*O*-二甲基脛胺鹽酸鹽(1.62 g, 16.61 mmol)於THF (10 mL)中之懸浮液冷卻至-10℃。在40分鐘內滴加正丁基鋰(2.5 M於己烷中) (13 mL, 32.5 mmol), 維持反應溫度低於5℃。接著將混合物在冰浴中攪拌15分鐘。向此溶液中緩慢添加含3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-羧酸乙酯(中間物42, 1.5 g, 3.2 mmol)之THF (10 mL)。在添加期間維持混合物之溫度低於0℃。一旦完

成添加，將混合物在冰浴(在-8℃下)中攪拌20分鐘，且接著升溫至室溫並攪拌1小時。添加飽和氯化銨水溶液(20 mL)，且將混合物攪拌30分鐘。添加DCM (50 mL)。音波處理溶液且轉移至分液漏斗。將剩餘固體懸浮於水(50 mL)及DCM (50 mL)的混合物中且進行音波處理。將混合物添加至分液漏斗。分離有機層且用DCM (100 mL×2)進一步萃取水溶液。合併之有機物通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。將殘餘物溶解於DCM中且藉由矽膠層析純化，在10 CV內用含30%-100%乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v，含有1%三乙胺)之環己烷溶離。合併含有產物之溶離份且減壓濃縮，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.63$, $[M+H]^+ = 484$ 。

中間物107

1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-酮

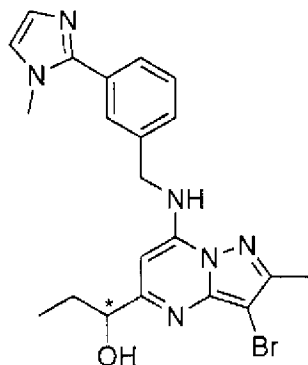


【0371】 將3-溴基-*N*-甲氧基-*N*,2-二甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-甲醯胺(中間物106，530 mg，1.094 mmol)溶解於THF (20 mL)中且冷卻至0℃。緩慢添加溴化乙基鎂(1 M於THF中) (2.7 mL，2.7 mmol)。20分鐘後，用飽和氯化銨水溶液(5 mL)淬滅混合物且劇烈攪拌10分鐘。將漿料分配於水(50 mL)與DCM (50 mL)之間。用另外的DCM (2×50 mL)洗滌分離水相，且合併之有機物通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。藉由逆相層析(C_{18} ，60 g)純化殘餘物，在25 CV內

用含30%-85%乙腈於10 mM碳酸氫銨中之水(用氨溶液調節至pH 10)溶離。合併含有所要產物之溶離份且減壓濃縮。藉由逆相層析(C_{18} , 40 g)純化殘餘物，用含20%-50%乙腈之水(含有0.1%甲酸)溶離。合併含有產物之溶離份且使用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，接著用DCM (2×50 mL)萃取。合併之有機物通過疏水性玻璃料且減壓乾燥，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.84$, $[M+H]^+ = 453$ 。

中間物108及109

1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體1及異構體2。

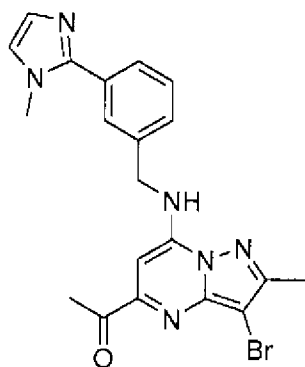


【0372】在氮氣下在 0°C 下於THF (3 mL)中攪拌1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-酮(中間物107, 164 mg, 0.362 mmol)。滴加DIBAL-H (1 M於THF中) (0.75 mL, 0.75 mmol)，且將混合物攪拌90分鐘。用酒石酸鉀鈉水溶液(1 M)淬滅混合物且劇烈攪拌1小時。用DCM (20 mL)及水(20 mL)分離混合物。用DCM (2×20 mL)進一步洗滌分離水相，且合併之有機物通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。藉由逆相層析(C_{18} , 30 g)純化殘餘物，在10 CV內用含10%-40%乙腈(含有0.1%甲酸)之水(含有0.1%甲酸)溶離。合併含有產物之溶離份且使用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化，接著使用DCM (2×50 mL)萃取。合併之有機層通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。使用Chiralpak AD-H

管柱(30 mm×250 mm, 5 μm)純化殘餘物，用含30%乙醇(含有0.2%異丙胺)之己烷(含有0.2%異丙胺)溶離，得到標題化合物。異構體1: LCMS (方法J): $rt = 0.61$, $[M+H]^+ = 455$ 。對掌性HPLC, $rt\ 5.95$, 100%。異構體2: LCMS (方法J): $rt = 0.61$, $[M+H]^+ = 455$ 。對掌性HPLC, $rt\ 9.02$, 100%。

中間物110

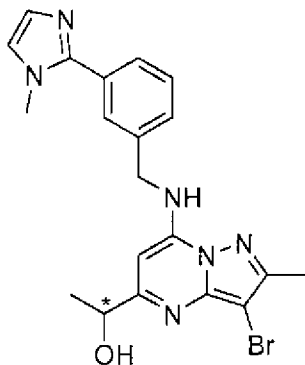
1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)乙-1-酮



【0373】 使用溴化甲基鎂以類似於中間物107之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.73$, $[M+H]^+ = 439$ 。

中間物111及112

1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)乙-1-醇，異構體1及異構體2

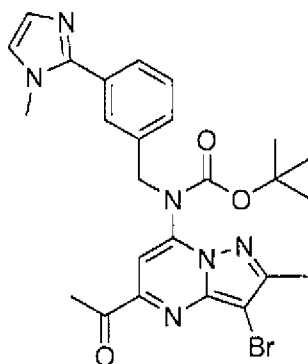


【0374】 以類似於中間物108及109之方式製備，得到標題化合物。異構體1: LCMS (方法F): $rt = 0.95$, $[M+H]^+ = 441$ 。對掌性HPLC, $rt\ 7.37$,

100%。異構體2: LCMS (方法F): $rt = 0.95$, $[M+H]^+ = 441$ 。對掌性 HPLC, $rt = 11.07$, 99.4%。

中間物113

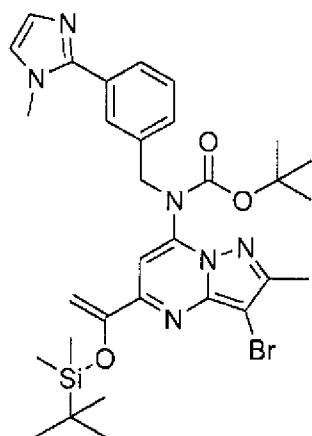
(5-乙醯基-3-溴基-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯



【0375】將1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基)乙-1-酮(中間物110, 358 mg, 0.815 mmol)懸浮於THF (10 mL)中。添加DIPEA (0.21 mL, 1.202 mmol)及DMAP (10 mg, 0.082 mmol), 繼之以二碳酸二叔丁酯(0.28 mL, 1.206 mmol)。攪拌混合物且加熱至50°C維持1.5小時。將反應物冷卻至環境溫度, 用水(25 mL)及乙酸乙酯(25 mL)稀釋。收集有機相, 且用乙酸乙酯(2 × 25 mL)進一步洗滌水溶液。合併之有機物通過疏水性玻璃料且蒸發至乾。將殘餘物溶解於最少之DCM (1.5 mL)中且濕式裝載至40 g矽膠管柱上。用含0-50%乙醇:乙酸乙酯(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)之環己烷溶離產物。合併含有產物之溶離份且蒸發至乾, 接著高真空乾燥2天, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.35$, $[M+H]^+ = 539$ 。

中間物114

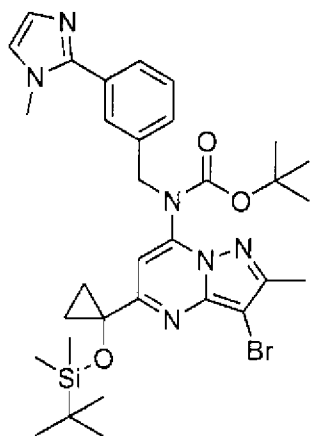
(3-溴基-5-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙烯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯



【0376】 在氮氣下在0°C 下於DCM (5 mL)及三乙胺(0.32 mL, 2.296 mmol)中攪拌(5-乙醯基-3-溴基-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物113, 456 mg, 0.676 mmol)。添加TBS-OTf (0.21 mL, 0.914 mmol), 且將混合物升溫至環境溫度, 在環境溫度下將混合物攪拌4小時。添加另外的三乙胺(0.3 mL, 2.152 mmol)接著TBS-OTf (0.25 mL, 1.089 mmol), 將混合物靜置隔夜。將混合物分配於DCM (20 mL)與水(20 mL)之間。用DCM (2×10 mL)洗滌分離水相, 且合併之有機物通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物, 用含0-50%乙酸乙酯之環己烷溶離。用DCM濕磨殘餘物且高真空乾燥2天, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.70$, $[M+H]^+ = 653$ 。

中間物115

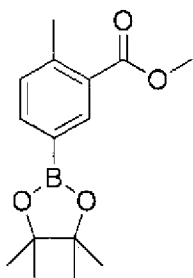
(3-溴基-5-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯



【0377】 在氮氣下在0°C下於DCM (0.5 mL)中攪拌二乙基鋅(1 M 於庚烷中) (0.795 mL, 0.795 mmol)。極緩慢地滴加含TFA (0.061 mL, 0.795 mmol)之DCM (0.5 mL)且將混合物攪拌10分鐘。滴加含二碘甲烷 (0.064 mL, 0.795 mmol)之DCM (0.5 mL)。攪拌5分鐘後，添加含(3-溴基-5-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙烯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物114, 260 mg, 0.398 mmol)之DCM (2 mL)。1小時後使混合物升溫至環境溫度。6小時後，添加飽和氯化銨水溶液(1 mL)且將混合物劇烈攪拌30分鐘。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)且將混合物再攪拌30分鐘。將混合物分配於DCM (20 mL)與飽和氯化銨水溶液(20 mL)之間。用DCM (2×10 mL)洗滌分離水相，且合併之有機物通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。將該粗物質與來自對(3-溴基-5-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙烯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物114, 51 mg, 0.078 mmol)執行之類似反應的粗物質合併且藉由MDAP (方法A)純化。合併含有產物之溶離份，減壓濃縮且高真空乾燥，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.72$, $[M+H]^+ = 667$ 。

中間物116

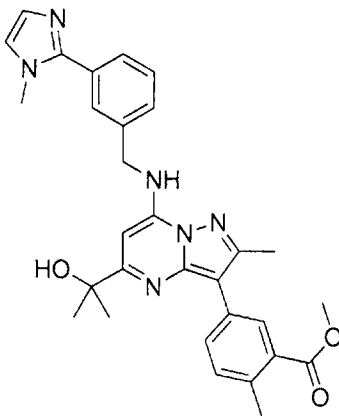
2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯



【0378】 在氮氣下將含5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(50 g，218 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(55.4 g，218 mmol)、乙酸鉀(64.3 g，655 mmol)及氯化雙(三苯膦)鈀(II) (12.26 g，17.46 mmol)之1,4-二噁烷(500 ml)加熱至100℃維持2小時。冷卻後，用矽藻土過濾混合物並用乙酸乙酯(500 ml)洗滌。將1 M鹽酸水溶液(500 mL)添加至濾液且分配各相。用1 M鹽酸水溶液(250 mL)、鹽水(250mL)洗滌有機相，用硫酸鎂乾燥且真空移除溶劑。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，用含0-50%乙酸乙酯之環己烷溶離，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 1.34$, $[M+H]^+ = 277$ 。

中間物117

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲酸甲酯

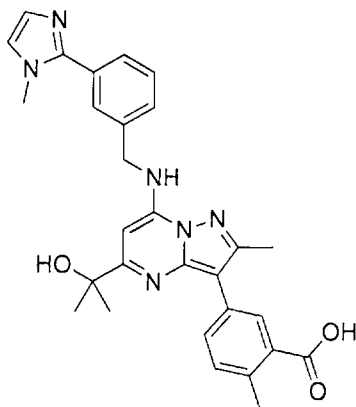


【0379】 將2-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇(中間物43，25.77 g，56.6 mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯(中間物116，23.44 g，85 mmol)、磷酸鉀(18.02 g，85 mmol)、XPhos (2.70 g，5.66 mmol)

及XPhos Pd G2 (4.45 g, 5.66 mmol)合併於1,4-二噁烷(300 mL)及水(100 mL)中。混合物在真空與氮氣三次之間循環且接著攪拌並加熱至100°C維持2小時。冷卻後，將混合物分配於乙酸乙酯(250 mL)與2 M鹽酸水溶液(250 mL)之間。用2 M鹽酸水溶液(250 mL)洗滌分離有機相。藉由1 M氫氧化鈉水溶液將合併水相鹼化至約pH 10且用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌有機物，用硫酸鎂乾燥且減壓濃縮，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.78$, $[M+H]^+ = 525$ 。

中間物118

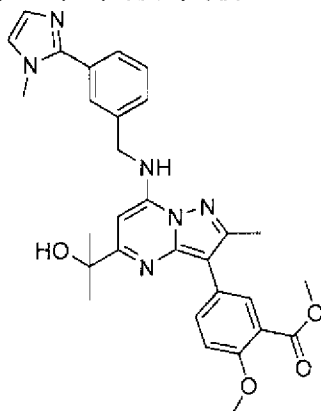
5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲酸



【0380】 在甲醇(300 mL)中攪拌5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(中間物117, 32.66 g, 62.3 mmol)。添加10 M氫氧化鈉水溶液(31.1 mL, 311 mmol)，且在50°C下將反應混合物攪拌6小時。冷卻後，添加乙酸乙酯(500 mL)及水(500 mL)且分配各相。用1 M氫氧化鈉水溶液(2×100 mL)洗滌有機相。使用2 M鹽酸水溶液將合併水相中和至約pH 5-6且用乙酸乙酯(4×500 mL)萃取。減壓濃縮合併之有機層，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.65$, $[M+H]^+ = 511$ 。

中間物119

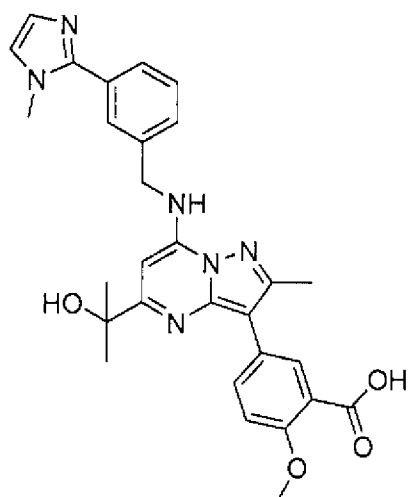
5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



【0381】 對含2-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇(中間物43, 10 g, 21.96 mmol)、2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯(中間物78, 9.62 g, 32.9 mmol)、磷酸鉀(6.99 g, 32.9 mmol)、XPhos (1.047 g, 2.196 mmol)及XPhos Pd G2 (1.728 g, 2.196 mmol)之1,4-二噁烷(100 mL)及水(33.3 mL)進行脫氣(真空/氮氣×3)。在氮氣下在100℃下攪拌反應混合物2小時。使反應混合物冷卻且在乙酸乙酯(250 mL)與2 M氫氯酸(200 mL)之間分離。用2 M氫氯酸(100 mL)洗滌有機相。藉由1 M氫氧化鈉水溶液將合併水相鹼化至約pH 10且用乙酸乙酯(250 mL)萃取。用鹽水洗滌有機相且用硫酸鎂乾燥。真空蒸發溶劑, 得到標題化合物。LCMS (方法J): *rt* = 0.63, $[M+H]^+ = 541$ 。

中間物120

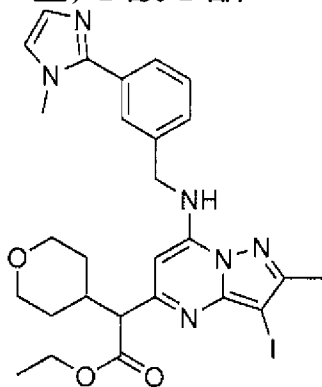
5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸



【0382】 向5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(中間物119, 13.55 g, 25.06 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加1 M氫氧化鈉水溶液(12.53 mL, 125 mmol), 且在50°C下攪拌反應混合物6小時。使反應混合物冷卻, 接著用乙酸乙酯(200 mL)及水(200 mL)稀釋且接著過濾。分離各相。使用2 M氫氯酸將水相中和至約pH 5-6, 且接著使用乙酸乙酯萃取(3次)。向水相添加固體氯化鈉。其用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。用硫酸鎂乾燥合併之乙酸乙酯萃取物。真空蒸發溶劑, 得到標題化合物。LCMS (方法J): rt = 0.57, [M+H]⁺ = 527。

中間物121

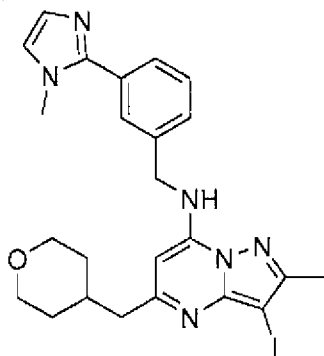
2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基)乙酸乙酯



【0383】 在乾燥小瓶中，在氮氣下在0℃下於THF (2 mL)中攪拌2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)乙酸乙酯(中間物77, 255 mg, 0.481 mmol)。添加4-碘代四氫-2*H*-哌喃(0.06 mL, 0.503 mmol)且在0℃下將混合物攪拌1分鐘，之後添加LiHMDS (1 M於THF中) (1 mL, 1 mmol)。在0℃下將反應物攪拌10分鐘，接著升溫至室溫且接著加熱至40℃維持2天。用飽和氯化銨水溶液(3 mL)稀釋反應混合物且攪拌5分鐘。將漿料轉移至具有DCM (20 mL)及水(20 mL)之分液漏斗。分配各相且收集有機層。用DCM (20 mL)進一步洗滌水溶液，且用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，接著經由疏水性玻璃料過濾且蒸發至乾。自DCM (1 mL)將殘餘物裝載至矽膠管柱(40 g)上且用含10%-60%乙醇:乙酸乙酯(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)之環己烷溶離。合併含有產物之溶離份且蒸發至乾，得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* = 1.14, $[M+H]^+ = 615$ 。

中間物122

3-碘-2-甲基-*N*-(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)-5-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-胺

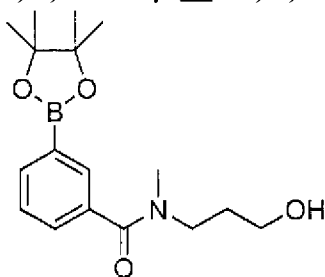


【0384】 將2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-2-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)乙酸乙酯(中間物121, 158 mg, 0.188 mmol)溶解於THF (2 mL)及2 M氫氧化鈉(水溶液) (1

mL, 2 mmol)中且在密封管中加熱至110°C維持6小時。冷卻後，添加DCM (20 mL)及水(20 mL)，且藉由2 M HCl水溶液將水溶液中和至pH 7。分配各相且收集有機層。用DCM (2×10 mL)進一步洗滌水溶液，且合併之有機層通過疏水性玻璃料並蒸發至乾，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.07$, $[M+H]^+ = 543$ 。

中間物123

N-(3-羥丙基)-*N*-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺

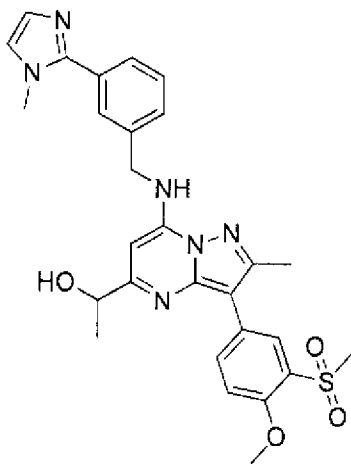


【0385】 在空氣下在環境溫度下於THF (5 mL)中攪拌3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸(245 mg, 0.988 mmol)及HATU (413 mg, 1.086 mmol)及DIPEA (0.35 mL, 2.004 mmol)。10分鐘後，添加3-(甲胺基)丙-1-醇(0.12 mL, 1.234 mmol)且將混合物攪拌隔夜。將混合物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間。用另外的乙酸乙酯(2×20 mL)洗滌分離水相，且用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機物。有機層通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，用含40%-100%乙酸乙酯:乙醇(3:1，含有1%三乙胺)之環己烷溶離，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.93$, $[M+H]^+ = 320$ 。

支援化合物

化合物1

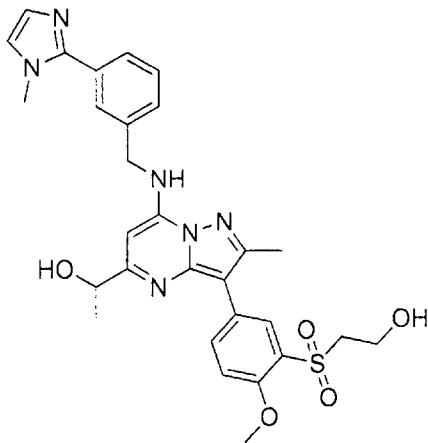
1-(3-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)乙醇



【0386】 將3-(4-甲氧基-3-(甲磺醯基)苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-甲醛(中間物12，30 mg，0.057 mmol)溶解於THF (2.5 mL)中且冷卻至0℃。滴加溴化甲基鎂(3 M於二乙醚中) (0.1 mL，0.3 mmol)且使反應物升溫至室溫，並再攪拌3小時。添加另外的溴化甲基鎂(3 M於二乙醚中) (0.1 mL，0.3 mmol)，且將反應物再攪拌20小時。藉由添加1 M HCl (10 mL)淬滅反應物，且接著用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。經由疏水性玻璃料乾燥合併之有機相且真空移除溶劑。藉由MDAP (方法A)純化殘餘物，得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* = 0.94, $[M+H]^+ = 547$ 。

化合物2

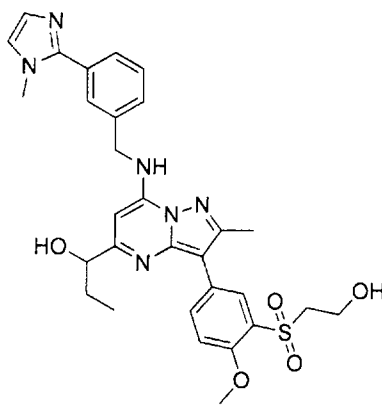
2-((5-(5-(1-羟基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯基)磺基)乙-1-醇

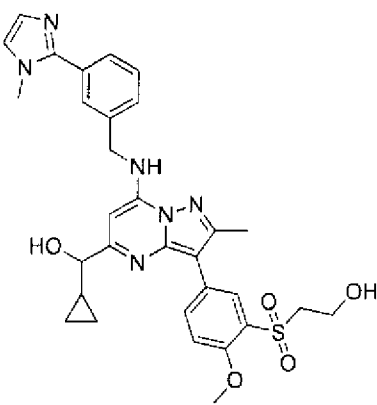
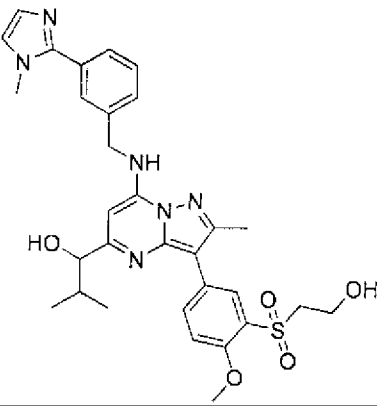


【0387】 當一次性添加3.4 M溴化甲基鎂於2-MeTHF中(0.1 mL)時，在氮氣下在0℃下於THF (3 mL)攪拌(5-甲醯基-3-(3-((2-羥基乙基)磺醯基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物20，100 mg，0.151 mmol)。使反應混合物冷卻至室溫，且在氮氣下攪拌反應物1小時。用水(10 mL)淬滅反應混合物，且在氮氣下攪拌5分鐘。在真空中移除溶劑。將粗物質溶解於DCM (20 mL)中且藉由水(15 mL)分配。分離有機層且用另外的DCM (2×20 mL)萃取水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且真空移除溶劑。將粗物質溶解於甲醇(3 mL)中，且添加含4 M HCl之1,4-二噁烷(2 mL，8 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物5小時。在真空中移除溶劑。將粗物質溶解於甲醇:DMSO (2×1 mL，1:1, v/v)中且藉由MDAP (方法A)純化，得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* = 0.86, $[M+H]^+ = 577$ 。

【0388】 使用以下格林納試劑以類似於製備化合物2之方式得到以下化合物：

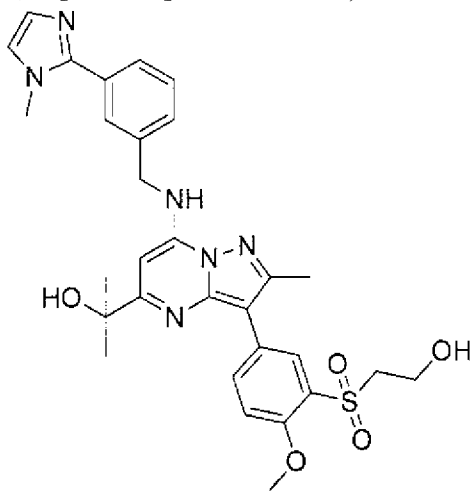
- 1 M溴化乙基鎂於THF中，
- 0.5 M溴化環丙基鎂於THF中，
- 1 M溴化異丙基鎂於THF中。

化合物編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	<i>rt</i>	$[M+H]^+$
3		B	F	0.91	591

化合物編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
4		A	E	0.9	603
5		A	E	0.95	605

化合物6

2-(3-(3-((2-羟基乙基)磺基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇

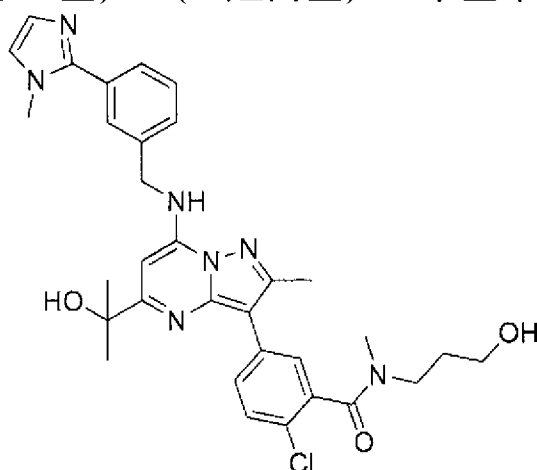


【0389】 合併2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苯基)磺醯基)乙-1-醇(中間物19，121 mg，0.354 mmol)、碳酸鈉(87

mg, 0.821 mmol)、PdCl₂(dppf) (19 mg, 0.026 mmol)、水(1 mL)及2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇(中間物21, 136 mg, 0.271 mmol)於IPA (1 mL)中, 且在微波反應器中在120°C下加熱1.5小時。經由矽藻土過濾反應混合物(用DCM洗滌)且蒸發至乾。接著將濾液分配於水(20 mL)與DCM (20 mL)之間。收集有機相且用DCM (2×10 mL)洗滌水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且蒸發至乾。將殘餘物溶解於DMSO:甲醇(2 mL)中且藉由MDAP (方法A)純化, 得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* = 0.91, [M+H]⁺ = 591。

化合物7

2-氯-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基苯甲醯胺

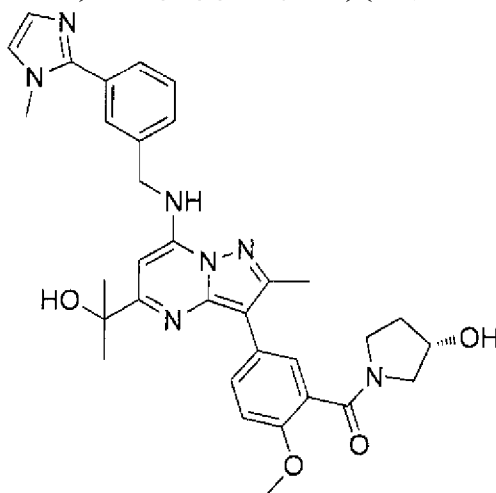


【0390】 合併2-氯-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物23, 105 mg, 0.297 mmol)、碳酸鈉(69.6 mg, 0.657 mmol)、PdCl₂(dppf)-DCM (12.5 mg, 0.015 mmol)、水(1 mL)及2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇(中間物21, 110 mg, 0.219 mmol)於IPA(1 mL), 且在微波反應器中在120°C下加熱2小時。添加另外的2-氯-*N*-(3-羥

丙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺(中間物 23, 105 mg, 0.297 mmol), 且在微波反應器中在120°C下加熱反應物2小時。使用DCM (20 mL)經由矽藻土過濾反應混合物。用水(20 mL)洗滌濾液且用另外的DCM (2×20 mL)萃取水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且減壓移除溶劑。將殘餘物溶解於甲醇:DMSO (0.6 mL, 1:1, v/v)中且藉由MDAP (方法A)純化。將殘餘物裝載於DCM (2 mL)中且通過矽石盒(1 g), 用乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)溶離。將殘餘物裝載於DCM (2 mL)中且藉由矽膠層析(4 g)純化, 用含乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)之環己烷(0%, 2 CV; 0至100%, 5 CV; 100%, 7 CV)溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.98$, $[M+H]^+ = 602$ 。

化合物8

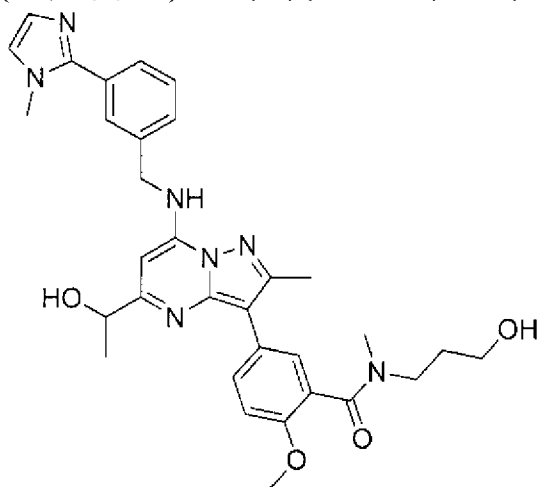
(*S*)-(5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮



【0391】 使用(*S*)-(3-羥基吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮(中間物25)以類似於化合物7之方式製備, 得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.88$, $[M+H]^+ = 596$ 。

化合物9

5-(5-(1-羥基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺



【0392】 合併含*N*-(3-羥丙基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物28, 80 mg, 0.160 mmol)之IPA(0.5mL)、(5-(1-羥基乙基)-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物26, 80 mg, 0.136 mmol)、PdCl₂(dppf) (9 mg, 0.012 mmol)、碳酸鈉(45 mg, 0.425 mmol)及水(0.5 mL), 且在微波反應器中在120°C下加熱1.5小時。將反應物稀釋至DCM (10 mL)及水(10 mL)中且分配各相。收集有機層且用DCM (2×10 mL)進一步洗滌水溶液, 且合併之有機物通過疏水性玻璃料且接著蒸發至乾。將殘餘物溶解於DMSO:甲醇(1:1, v/v, 1 mL)中且藉由MDAP (方法A)純化。合併含有產物之溶離份, 且蒸發至乾。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用含50%-100%乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)之環己烷溶離, 得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* = 0.87, [M+H]⁺ = 584。

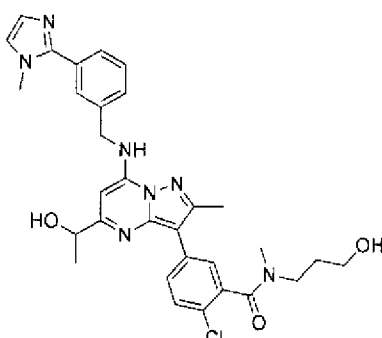
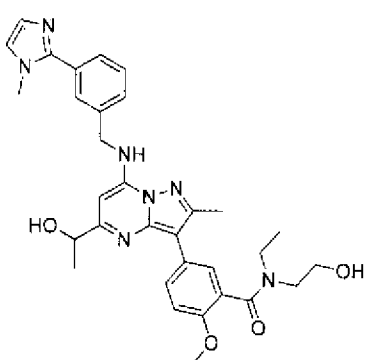
【0393】 使用以下醯酸酯以類似於製備化合物9之方式製備以下化合物：

2-氯-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)

苯甲醯胺(中間物23)，

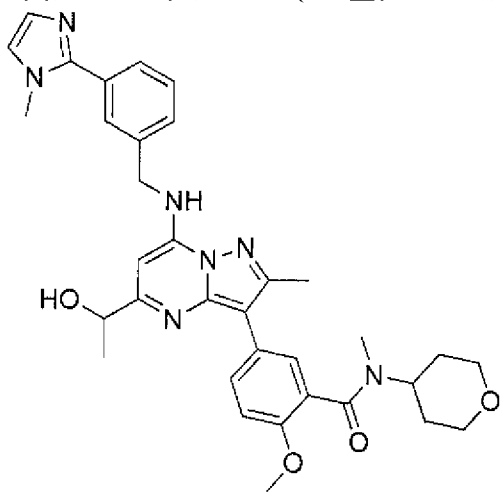
N-乙基-*N*-(2-羥基乙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)

苯甲醯胺(中間物30)，

化合物編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
10		A	F	0.93	588
11		B	F	0.89	584

化合物12

5-(5-(1-羥基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯甲醯胺



【0394】 合併(5-(1-羥基乙基)-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-

基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物26, 70 mg, 0.119 mmol)、2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物34, 77 mg, 0.143 mmol)、PdCl₂(dppf) (9 mg, 0.012 mmol)、碳酸鈉(41 mg, 0.387 mmol)、IPA (2 mL)及水(1 mL), 且在微波反應器中在120°C下加熱1.5小時。經由矽藻土過濾反應混合物, 用甲醇(100 mL)洗滌且真空移除溶劑。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且用水(10 mL)分配。分離有機層且用另外的DCM (2×10 mL)萃取水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且真空移除溶劑。將殘餘物溶解於甲醇(2 mL)中且添加含4 M HCl之1,4-二噁烷(2 mL)。在氮氣下在室溫下攪拌反應混合物5小時。在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於水(15 mL)中, 用2 M氫氧化鈉中和且用DCM (20 mL)分配。分離有機層且用另外的DCM (2×20 mL)萃取水溶液。合併之有機層通過疏水性玻璃料且真空移除溶劑。將樣本溶解於甲醇:DMSO (1 mL, 1:1, v/v)中且藉由MDAP (方法B)純化。在真空中移除溶劑。用乙酸乙酯接著二乙醚濕磨殘餘物, 得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* = 0.94, [M+H]⁺ = 610。

【0395】以類似於製備化合物12之方式, 在IPA或1,4-二噁烷之間改變有機反應溶劑, 且使用以下酰胺酯得到以下化合物:

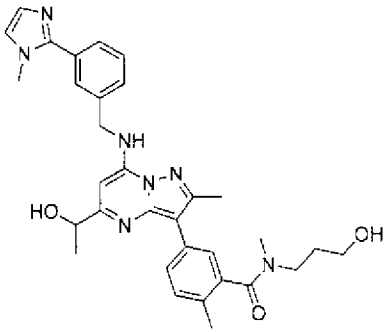
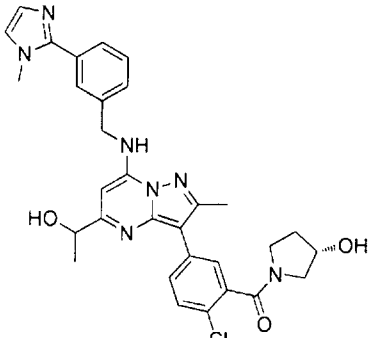
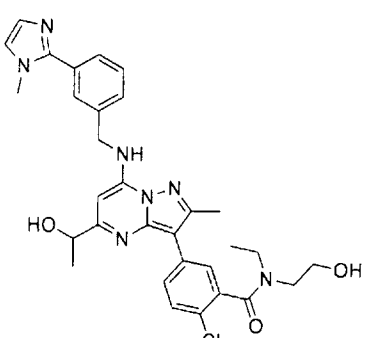
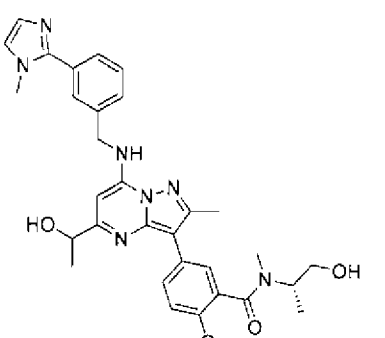
N-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36),

(*S*)-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苄基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮(中間物38),

2-氯-*N*-乙基-*N*-(2-羥基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-

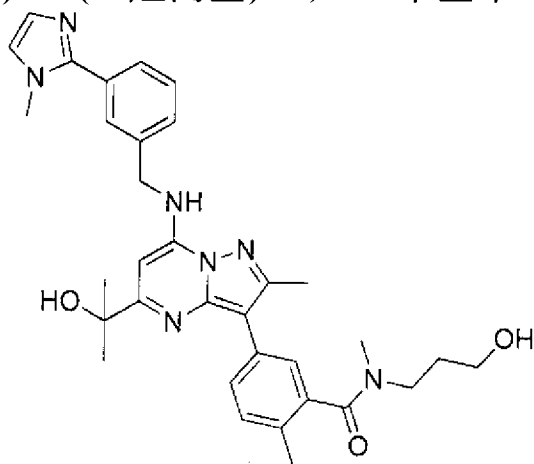
基)苯甲醯胺(中間物32)，

(S)-N-(1-羟基丙-2-基)-2-甲氧基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物40)，

化合物編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
13		A	F	0.9	568
14		A	F	0.88	586
15		B	J	0.61	588
16		A	F	0.88	584

化合物17

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0396】 合併*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺(中間物36, 542 mg, 0.813 mmol)、2-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇(中間物43, 333 mg, 0.622 mmol)、PdCl₂(dppf) (47 mg, 0.064 mmol)、碳酸鈉(198 mg, 1.865 mmol)、1,4-二噁烷(3 mL)及水(1 mL)且在微波反應器中在120℃下加熱1.5小時。添加*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺(中間物36, 262 mg, 0.393 mmol)及PdCl₂(dppf) (20 mg, 0.027 mmol), 且在微波反應器中在120℃下將反應混合物加熱1.5小時。將反應物稀釋至DCM (20 mL)及水(20 mL)中且分配各相。收集有機層且用DCM (2×20 mL)進一步洗滌水溶液, 且合併之有機物通過疏水性玻璃料且接著蒸發至乾。將殘餘物溶解於DMSO:甲醇(4 mL)中且藉由MDAP (方法A)純化。合併含有產物之溶離份, 且蒸發至乾。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 用含20%-100%乙酸乙酯:乙醇(3:1, v/v, 含有1%三乙胺)之環己烷溶離。合併含有產物之溶離份, 蒸發至乾且在高真空線上進一步乾燥3天, 得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* = 0.96, [M+H]⁺ = 582。

第 152 頁(發明說明書)

【0397】 使用1,4-二噁烷或IPA作為反應溶劑且使用以下酮酸酯以類似於製備化合物17之方式製備以下化合物：

(*S*)-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)(3-羥基吡咯啉-1-基)甲酮(中間物38)，

N-乙基-*N*-(2-羥基乙基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物30)，

(*S*)-*N*-(1-羥基丙-2-基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物40)，

N-(四氫-2*H*-呓喃-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物34)，

(*S*)-*N*-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物45)，

2-甲氧基-*N*,*N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物47)，

(*R*)-(2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)甲酮(中間物49)，

(*R*)-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中間物51)，

N-(2-羥基乙基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物53)，

(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中間物55)，

(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)(1,4-氧氮雜

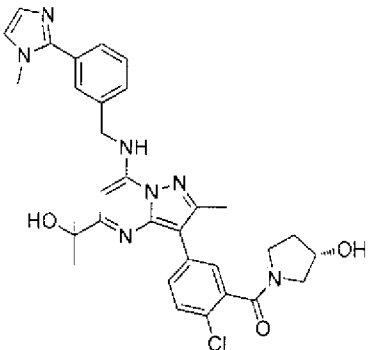
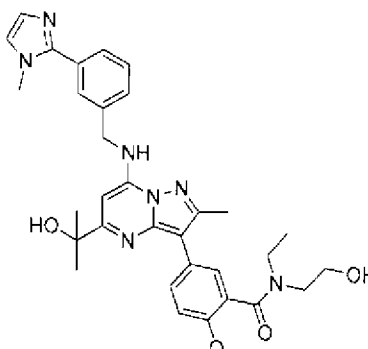
環庚烷-4-基)甲酮(中間物57)，

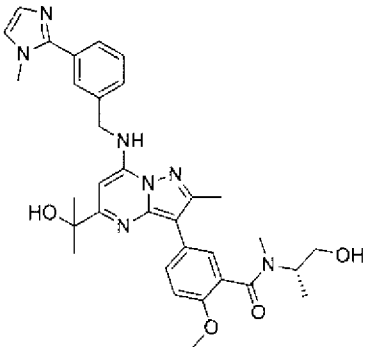
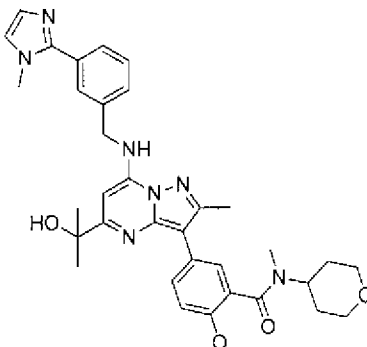
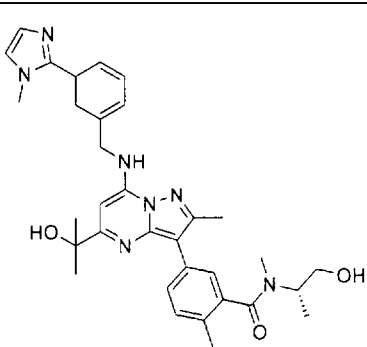
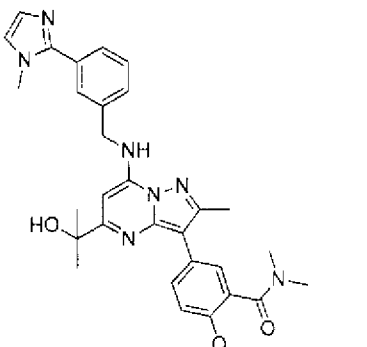
(S)-(3-羥基吡咯啉-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中間物59)，

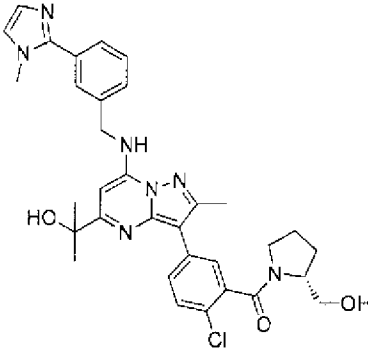
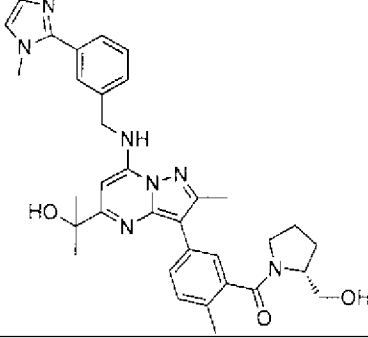
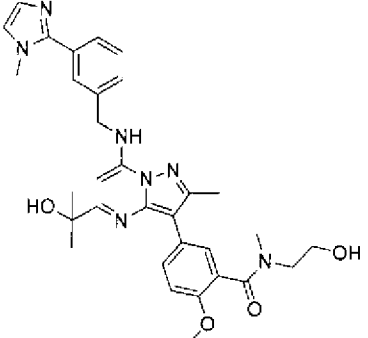
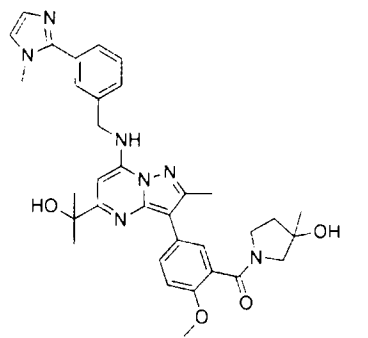
(S)-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)(3-甲基嗎啉基)甲酮(中間物61)，

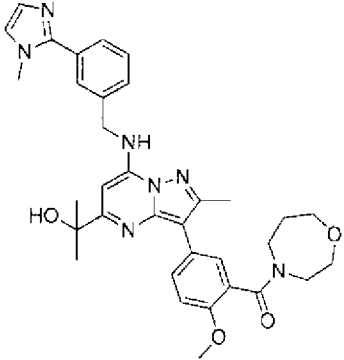
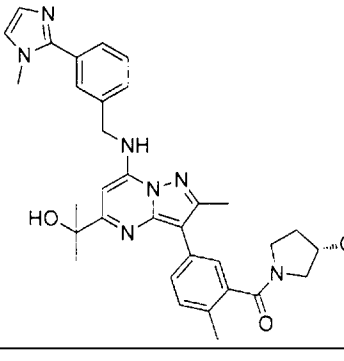
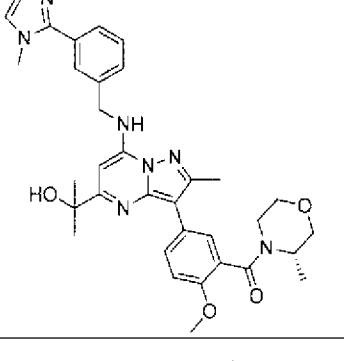
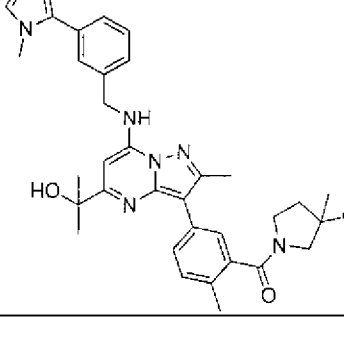
(3-羥基-3-甲基吡咯啉-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中間物63)，

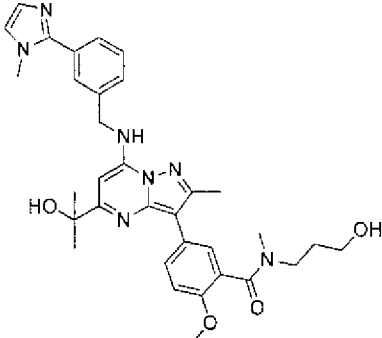
N-(3-羥丙基)-2-甲氧基-N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物28)

化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
18		A	F	0.96	600
19		A	F	0.95	598

化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
20		A	F	0.93	598
21		A	F	0.99	624
22		A	F	0.98	582
23		A	F	1.0	554

化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
24		A	F	1.05	614
25		A	F	1.01	594
26		A, A	F	0.9	584
27		A	F	0.92	610

化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
28		A	F	0.98	610
29		A	F	0.92	580
30		A	F	1.02	610
31		A	F	0.95	594

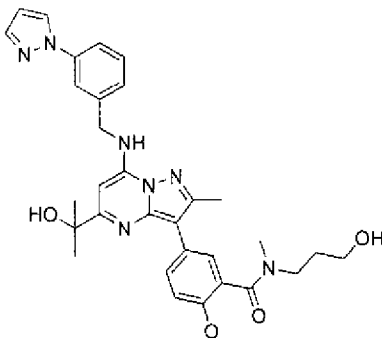
化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
32		A, A	F	0.93	598

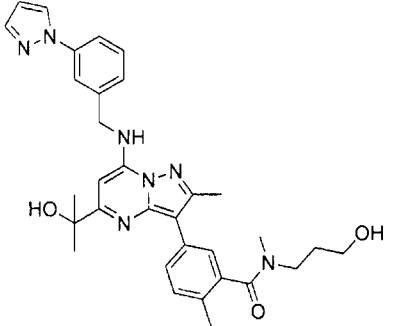
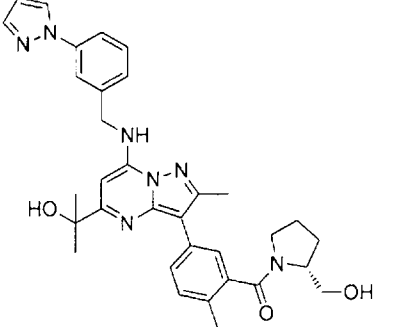
【0398】 使用中間物65且使用1,4-二噁烷或IPA作為反應溶劑且在100℃與120℃之間的溫度下且使用以下酞酸酯以類似於製備化合物17之方式製備以下化合物：

N-(3-羥丙基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物28)，

N-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36)，

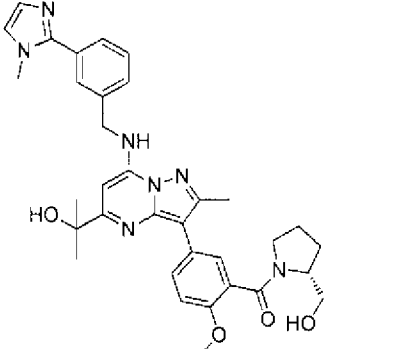
(*R*)-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中間物51)。

化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
33		A	F	1.03	584

化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
34		A, B	F	1.06	568
35		A	F	1.11	580

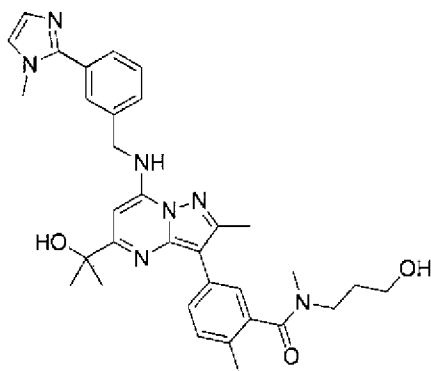
【0399】 使用以下 酰胺酯以類似於製備化合物17之方式製備以下化合物：

(*R*)-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮(中間物67)。

化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
36		A	F	0.96	610

化合物17之替代性製備

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺

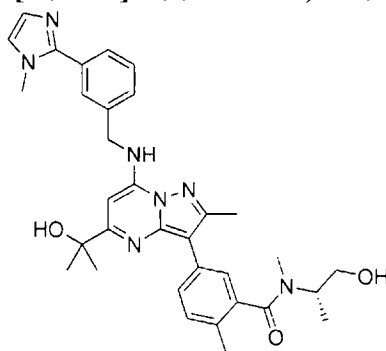


【0400】 在THF (100 mL)中攪拌5-(5-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲酸(中間物118, 12 g, 23.5 mmol)、3-(甲胺基)丙-1-醇(2.81 mL, 29.4 mmol)及DIPEA (8.21 mL, 47.0 mmol)。添加HATU (11.17 g, 29.4 mmol)及DMF (10 mL), 且在氮氣下在室溫下將混合物攪拌3小時。使混合物在乙酸乙酯(400 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(400 mL)之間分離。用乙酸乙酯(200 mL)再次萃取水相。用鹽水(200 mL)洗滌合併之有機相, 用硫酸鎂乾燥且減壓濃縮。殘餘物經受矽膠管柱層析, 在5 CV內用含0-25%乙醇之乙酸乙酯且在7 CV內用含25%乙醇之乙酸乙酯溶離。合併含有產物之溶離份, 真空蒸發且藉由相同層析方法純化, 直至物質>97.5%HPLC為止。用二乙醚濕磨殘餘物且真空蒸發溶劑。添加乙酸乙酯(40 mL)且在室溫下將混合物攪拌5天。藉由過濾收集所得白色固體, 用乙酸乙酯(25 mL)洗滌且在40°C下在真空中乾燥, 得到標題化合物。LCMS (方法M): $rt = 2.49$, $[M+H]^+ = 582$ 。 δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) (旋轉異構體的混合物) 8.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 0.75H), 7.65 (s, 0.75H), 7.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 0.5H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 0.5H), 4.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 0.5H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.46 (m,

2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 1.5H), 2.82 (s, 1.5H), 2.58 (s, 3H), 2.21 (app. d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 6H) ppm. δ_c (151 MHz, d_6 -DMSO) (旋轉異構體的混合物) 170.3, 170.2, 169.0, 150.3, 150.2, 146.39, 146.36, 146.3, 145.4, 138.6, 137.0, 136.9, 130.8, 130.14, 130.05, 130.0, 128.6, 127.5, 127.4, 126.89, 126.86, 126.81, 124.84, 124.79, 123.4, 104.72, 104.67, 81.55, 81.53, 72.39, 72.38, 58.4, 58.0, 47.4, 44.4, 43.5, 36.3, 34.3, 31.8, 31.0, 30.1, 30.0, 18.2, 18.1, 14.7, 14.6 ppm。HRMS (ESI) $C_{33}H_{39}N_7O_3 + H^+$ 之計算值：582.3193，實驗值：582.3190 $[M+H]^+$ 。

化合物22之替代性製備

(S)-N-(1-羥基丙-2-基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N,2-二甲基苯甲醯胺

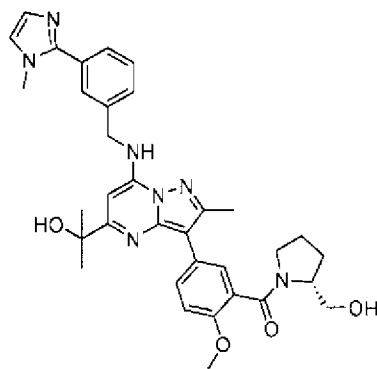


【0401】在THF (50 mL)中攪拌5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲酸(中間物118, 7.55 g, 14.79 mmol)、(S)-2-(甲胺基)丙-1-醇(1.977 g, 22.18 mmol)及DIPEA (5.17 mL, 29.6 mmol)。添加DMF (2.5 mL)及HATU (7.03 g, 18.48 mmol)，且在氮氣下在室溫下將混合物攪拌20小時。將混合物分配於乙酸乙酯(200 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)之間。用乙酸乙酯(100 mL)萃取水相。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機

相，用硫酸鎂乾燥且真空移除溶劑。殘餘物經受KP-NH加蓋矽膠管柱層析，用含0至100%乙酸乙酯之環己烷溶離。藉由逆相管柱層析進一步純化混合物，用含5%-50%乙腈(含有氨)之水(10 mM碳酸氫銨/氨)溶離。所獲得之殘餘物於中甲醇濕磨，繼之以二乙醚(50 mL)，其中將混合物迅速攪拌30分鐘。在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯(70 mL)中且迅速攪拌24小時。藉由過濾收集固體，用乙酸乙酯洗滌，在40°C下於真空中乾燥。LCMS (方法M): $rt = 2.56$, $[M+H]^+ = 582$. δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) (旋轉異構體的混合物) 8.58-8.49 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.3H), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1.7H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.80 (t, $J = 5.3$ Hz, 0.7H), 4.76 (t, $J = 5.5$ Hz, 0.3H), 4.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.74-3.64 (m, 3.5H), 3.64-3.57 (m, 0.5H), 3.53-3.39 (m, 1.3H), 3.29-3.23 (m, 0.7H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.60-2.56 (m, 3H), 2.25-2.18 (m, 3H), 1.41-1.35 (m, 6H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.06-1.00 (m, 2H) ppm. δ_C (176 MHz, d_6 -DMSO, 120 °C) 170.2, 168.3, 149.8, 146.1, 146.0, 145.0, 137.9, 137.2, 130.7, 130.2, 129.3, 128.0, 127.1, 126.6, 126.50, 126.47, 124.5, 122.6, 104.8, 81.2, 71.8, 62.0, 44.5, 33.5, 29.5, 17.5, 13.8 ppm. HRMS (ESI) $C_{33}H_{39}N_7O_3+H^+$ 之計算值: 582.3193, 實驗值: 582.3195 $[M+H]^+$ 。

化合物36之替代性製備

(R)-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯基)甲酮

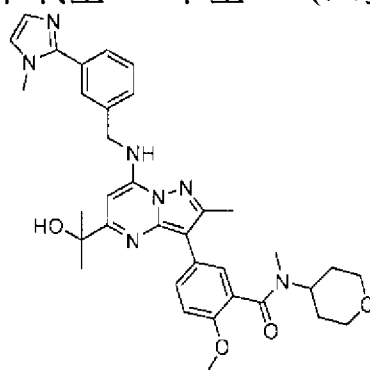


【0402】 向5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸(中間物120, 3.0 g, 5.7 mmol)、(*R*)-吡咯啉-2-基甲醇(0.576 g, 5.7 mmol)及DIPEA (1.990 mL, 11.39 mmol)於THF (100 mL)中之溶液/懸浮液中添加HATU (2.71 g, 7.12 mmol)。在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物20小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(200 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)之間。用鹽水(100 mL)洗滌有機相, 且用硫酸鎂乾燥。在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於DCM中且施加至矽石盒(120 g), 且在5 CV內用含0-25%乙醇之乙酸乙酯且在6 CV內用含25%乙醇之乙酸乙酯溶離。所需溶離份經合併且真空蒸發。將殘餘物溶解於DMSO:甲醇(1:1 v/v)中且施加至C₁₈盒(120 g), 經預調節至含5%乙腈(含有氨)之水(含有氨之10 mM碳酸氫銨)。其用含5%-40%乙腈(含有氨)之水(含有氨之10 mM碳酸氫銨)之梯度溶離。梯度保持為含29%乙腈(含有氨)之水(含有氨之10 mM碳酸氫銨), 同時溶離產物。所需溶離份經合併且真空蒸發。用二乙醚濕磨殘餘物且蒸發溶劑。向殘餘物添加乙酸乙酯(25 mL)及甲醇(1 mL)。混合物經歷自室溫至45°C之溫度循環且來回6次, 且接著在室溫下攪拌18小時。藉由過濾收集所得白色固體並用乙酸乙酯(25 mL)洗滌。在真空中在40°C下將固體乾燥20小時, 得到標題化合物。LCMS (方法J): *rt* = 0.59, [M+H]⁺ = 610. δ_H (700 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C) 7.94 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.75 -

7.72 (m, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.58 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.15 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.96 - 1.71 (m, 2H), 2.04 - 1.68 (m, 2H), 1.44 (s, 6H) ppm. δ_c NMR (176 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C) 168.11, 166.71, 152.36, 149.48, 146.05, 146.01, 144.77, 137.90, 130.71, 128.70, 127.90, 127.35, 127.05, 126.65, 126.56, 126.44, 126.43, 125.52, 122.51, 111.87, 104.61, 81.02, 71.72, 61.77, 58.17, 55.49, 47.62, 44.49, 33.51, 29.45, 26.86, 23.05, 13.61 ppm. HRMS (ESI) $C_{34}H_{39}N_7O_4 + H^+$ 之計算值：610.3063，實驗值：610.3141 $[M+H]^+$ 。

化合物21之替代性製備

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯甲醯胺



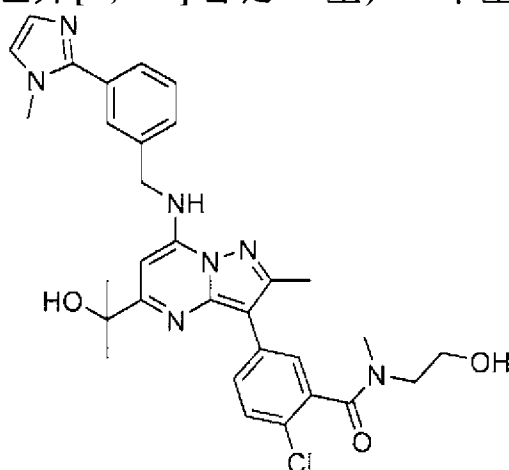
【0403】 向5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸(中間物120，2.35 g，4.46 mmol)及DIPEA (1.6 mL，9.16 mmol)於THF (50 mL)中之溶液/懸浮液添加HATU (2.35 g，6.18 mmol)。在室溫下攪拌混合物10分鐘且添加*N*-甲基四氫-2*H*-哌喃-4-胺(0.514 g，4.46 mmol)。在氮氣下在室溫下

將混合物攪拌16小時。將反應混合物分配於乙酸乙酯(100 mL)與飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)之間。用乙酸乙酯(100 mL)第二次萃取水溶液。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機相且通過疏水性玻璃料。在減壓下移除溶劑。藉由矽膠層析(340 g)純化殘餘物。將化合物溶解於最少之DCM (+數滴甲醇)中，藉由注入裝載至管柱之頂部上，接著在6 CV內使用含0-25%乙醇之乙酸乙酯溶離且接著在6 CV內保持為含25%乙醇之乙酸乙酯。合併含有所要產物之溶離份且減壓濃縮。將大致一半物質溶解於DMSO:甲醇(1:1 v/v)中且施加至C₁₈盒(120 g)，經預調節至含5%乙腈(含有氨)之水(含有氨之10 mM碳酸氫銨)，接著在6 CV內用含5%-20%乙腈(含有氨)之水(含有氨之10 mM碳酸氫銨)之梯度且接著在6 CV內用含20%-60%乙腈(含有氨)之水(含有氨之10 mM碳酸氫銨)溶離。梯度保持為含47.5%乙腈(含有氨)之水(含有氨之10 mM碳酸氫銨)下，同時溶離產物。使用含25%-55%乙腈(含有氨)之水(含有氨、碳酸氫鹽/NH₃之10 mM碳酸氫銨)之梯度以類似方式純化剩餘物質。梯度保持為含45%乙腈(含有氨)之水(含有氨之10 mM碳酸氫銨)下，同時溶離產物。合併來自兩個純化之含有純產物的溶離份，減壓濃縮，接著在真空下乾燥24小時，得到標題化合物。LCMS (方法J): rt = 0.65, [M+H]⁺ = 624. δ_H (600 MHz, d₆-DMSO) (旋轉異構體的混合物) 8.54-8.49 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 0.5H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.69 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.64-4.58 (m, 0.5H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 0.5H), 3.82-3.75 (m, 3.5H), 3.70 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 0.5H), 3.43 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 11.2 Hz, 0.5H), 3.00 (t, J = 11.6

Hz, 0.5H), 2.88 (s, 1.5H), 2.69 (s, 1.5H), 2.56 (ap. d, $J = 15.8$ Hz, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1.5H), 1.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 0.5H), 1.39-1.33 (m, 6H) ppm. δ_c (151 MHz, d_6 -DMSO) (旋轉異構體的混合物) 168.80, 168.77, 168.1, 167.9, 152.50, 152.47, 150.0, 149.9, 146.4, 146.34, 146.26, 145.18, 145.16, 138.6, 130.8, 129.2, 128.9, 128.6, 127.5, 126.89, 126.87, 126.80, 126.7, 126.6, 126.5, 125.9, 123.4, 111.6, 111.4, 104.7, 104.5, 81.4, 81.3, 72.4, 72.3, 66.5, 66.3, 66.2, 55.7, 55.4, 54.9, 54.8, 49.4, 44.4, 34.3, 30.5, 30.3, 30.09, 30.07, 30.0, 29.2, 26.6, 14.5, 14.4 ppm。HRMS (ESI) $C_{35}H_{41}N_7O_4 + H^+$ 之計算值：624.3220，實驗值：624.3294 $[M+H]^+$ 。

化合物37

2-氯-*N*-(2-羥基乙基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-甲基苯甲醯胺



【0404】向微波小瓶中裝入2-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇(中間物43，305 mg，0.636 mmol)、XPhos (32 mg，0.067 mmol)、XPhos Pd G2 (53 mg，0.067 mmol)及磷酸三鉀(443 mg，2.087 mmol)。將2-氯-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物69，

第 166 頁(發明說明書)

446 mg, 0.788 mmol)溶解於1,4-二噁烷(7.5 mL)中且添加至微波小瓶，繼之以水(2.5 mL)。密封小瓶且在微波中在100°C下加熱1.5小時。用水(25 mL)稀釋反應混合物且用DCM (25 mL)分配。收集有機相且用DCM (4×25 mL)洗滌水相。合併有機相，且溶劑通過疏水性玻璃料，且接著通過具有氟羅里矽土層(2 cm深)之第二疏水性玻璃料。用乙酸乙酯:乙醇(3:1，含有1%三乙胺) (25mL)洗滌氟羅里矽土層。將濾液蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於最少量之DMSO:甲醇(1:1, v/v)中且藉由MDAP(方法A)純化。合併相關溶離份且移除溶劑。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用含30%至100%乙酸乙酯:乙醇(3:1，含有1%三乙胺)之環己烷溶離。合併相關溶離份且移除溶劑。用最少量之二乙醚濕磨殘餘物，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.96$, $[M+H]^+ = 588$ 。

【0405】 使用以下酰胺以類似於製備化合物37之方式製備以下化合物：

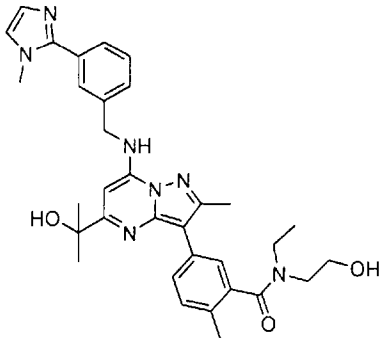
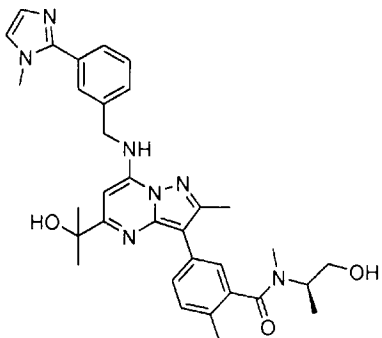
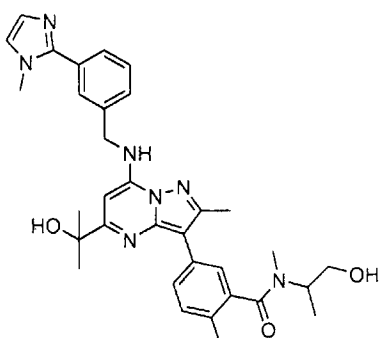
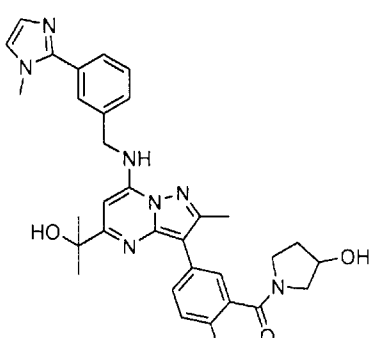
N-乙基-*N*-(2-羥基乙基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物73)，

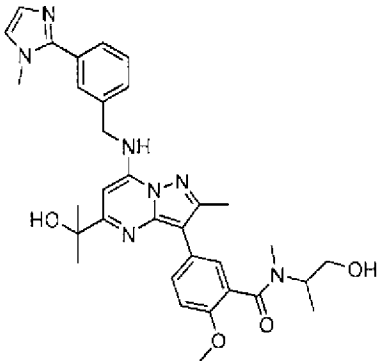
(*R*)-*N*-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物86)，

N-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物88)，

(3-羥基吡咯啉-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中間物90)，

N-(1-羥基丙-2-基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物92)

化合物編號	結構	LCMS方法	rt	[M+H] ⁺
38		F	0.98	582
39		F	0.98	582
40		F	0.99	582
41		F	0.92	580

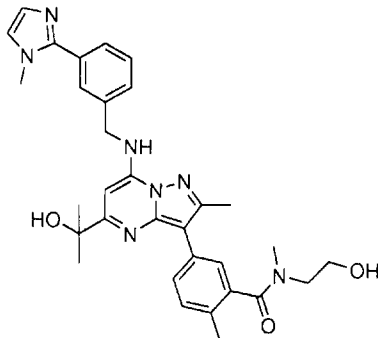
化合物編號	結構	LCMS方法	rt	[M+H] ⁺
42		F	0.93	598

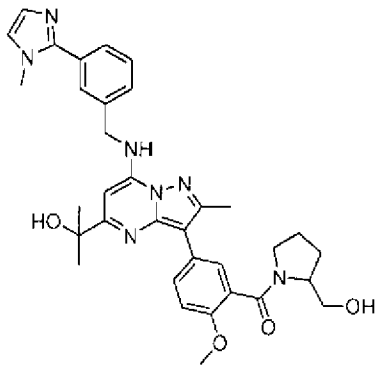
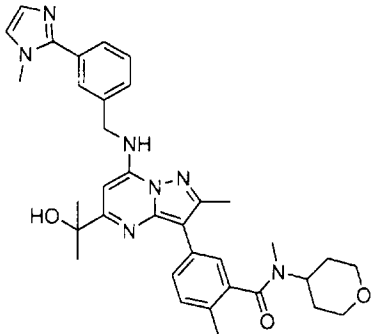
【0406】 以類似於製備化合物17之方式製備以下化合物，且1,4-二噁烷或IPA作為反應溶劑，且在100℃與140℃之間的溫度下，及以下酞酸酯：

N-(2-羥基乙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺(中間物71)，

(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)甲酮(中間物84)，

N,2-二甲基-*N*-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺(中間物96)，

化合物編號	結構	MDAP方法	LCMS方法	rt	[M+H] ⁺
43		A	F	0.93	568

化合物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
44		A	F	0.97	610
45		A, B	F	1.04	608

【0407】 使用中間物65且使用1,4-二噁烷或IPA作為反應溶劑且在100℃與140℃之間的溫度下且使用以下酰胺以類似於製備化合物17之方式製備以下化合物：

N-(2-羥基乙基)-2-甲氧基-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物53)，

N-(2-羥基乙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物71)，

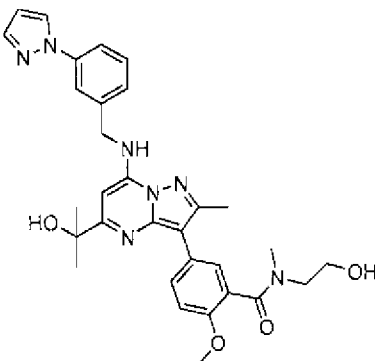
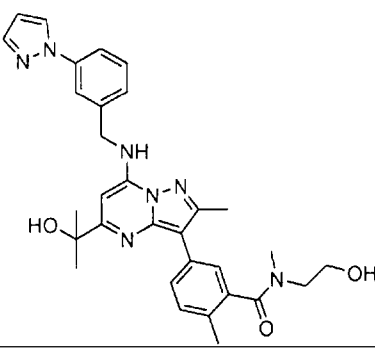
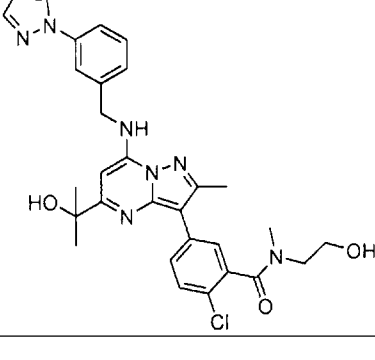
2-氯-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物69)，

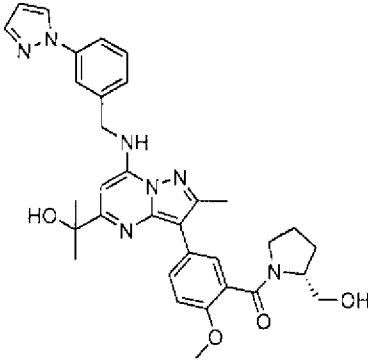
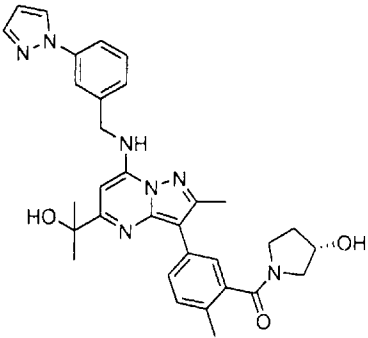
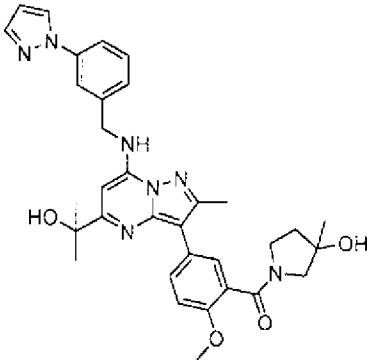
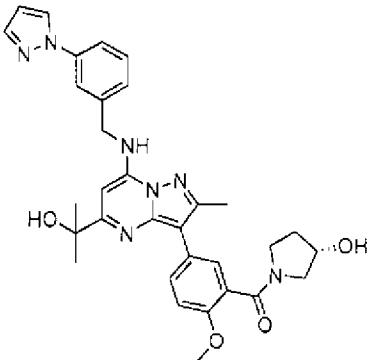
(*R*)-(2-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中間物67)，

(*S*)-(3-羥基吡咯啉-1-基)(2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中間物59)，

(3-羟基-3-甲基吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中间物55) ,

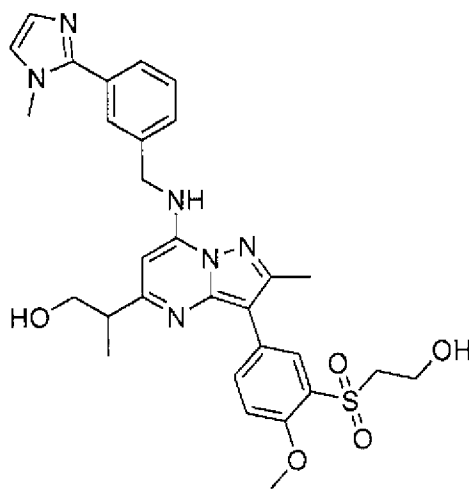
(S)-(3-羟基吡咯啉-1-基)(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲酮(中间物25) ,

化合物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
46		A, B	F	1.00	570
47		A, B	F	1.04	554
48		A	F	1.07	574

化合物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	[M+H] ⁺
49		A, A	F	1.08	596
50		A, B	F	1.02	566
51		A	F	1.02	596
52		B, B	J	0.87	582

化合物53

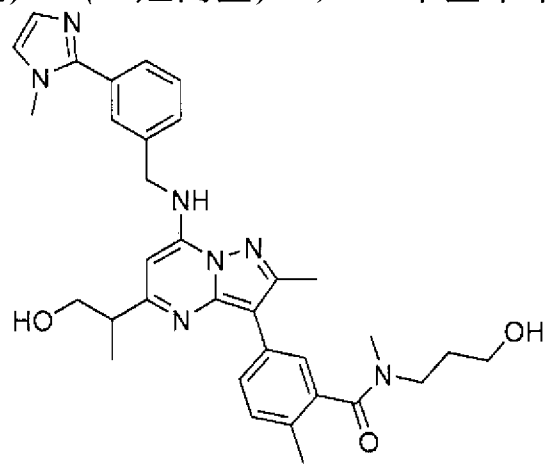
2-(3-(3-((2-羟基乙基)磺基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-醇



【0408】 使用2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-醇(中間物81)及2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苯基)磺醯基)乙醇(中間物19)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.53$, $[M+H]^+ = 591$ 。

化合物54

5-(5-(1-羟基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羟基丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺

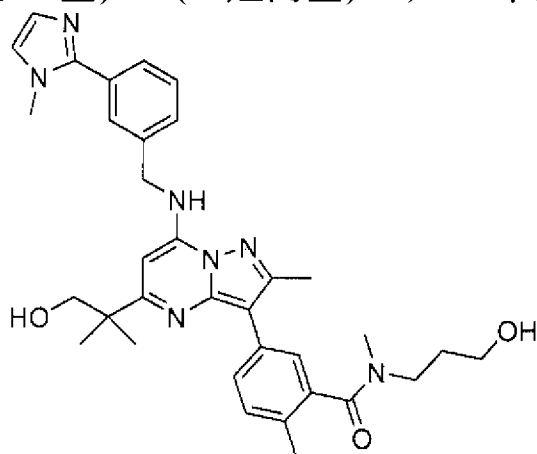


【0409】 使用2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-醇(中間物81)及*N*-(3-羟基丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唞-2-基)苯甲醯胺(中間物36)以類似於化合物17之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.92$,

$[M+H]^+ = 582$ 。

化合物55

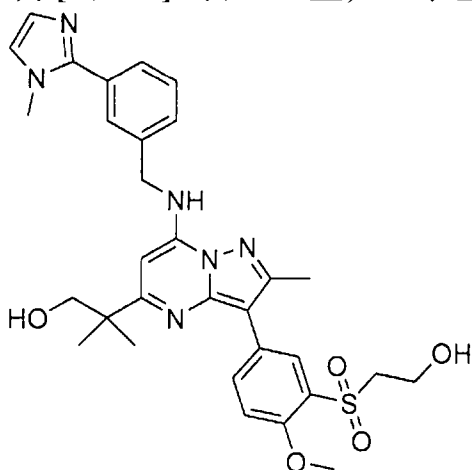
5-(5-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0410】 使用2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-2-甲基丙-1-醇(中間物82)及*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36)以類似於化合物17之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.99$, $[M+H]^+ = 596$ 。

化合物56

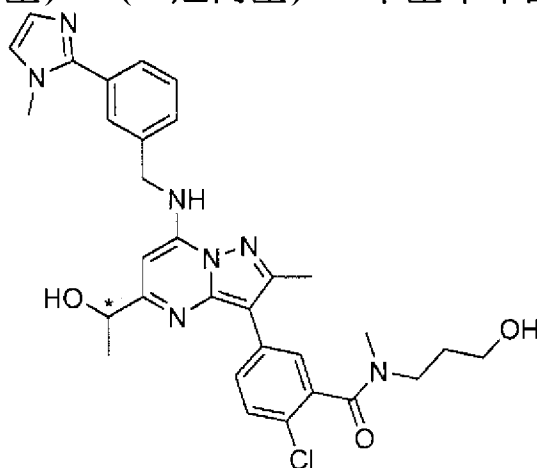
2-(3-(3-((2-羥基乙基)磺基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-2-甲基丙-1-醇



【0411】 使用2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)-2-甲基丙-1-醇(中間物82)及2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺醯基)乙醇(中間物19)以類似於化合物17之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.95$, $[M+H]^+ = 605$ 。

化合物57

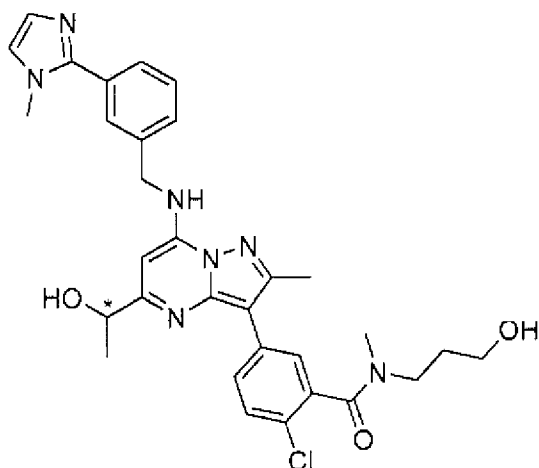
2-氯-5-(5-(1-羥基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基苯甲醯胺，異構體1



【0412】 使用(5-(1-羥基乙基)-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯，異構體1 (中間物93)，及2-氯-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物23)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.95$, $[M+H]^+ = 588$ 。

化合物58

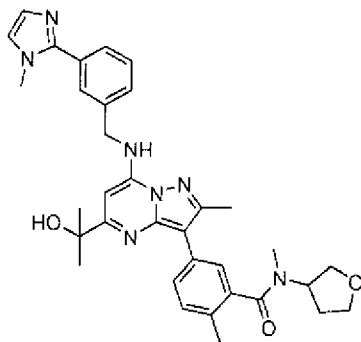
2-氯-5-(5-(1-羥基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基苯甲醯胺，異構體2



【0413】 使用(5-(1-羟基乙基)-3-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯，異構體2 (中間物94)，及2-氯-*N*-(3-羟基丙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物23)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.95$, $[M+H]^+ = 588$ 。

化合物59

5-(5-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基-*N*-(四氢呋喃-3-基)苯甲醯胺



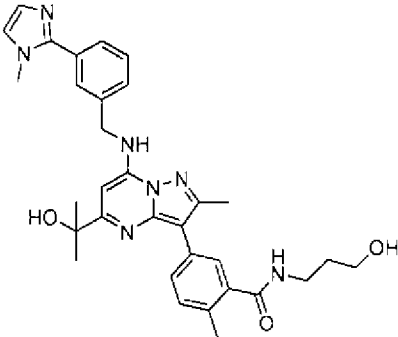
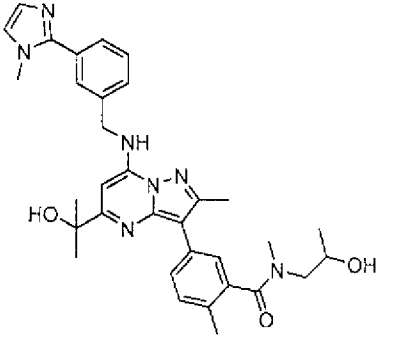
【0414】 在室溫下將5-(5-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基))吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲基苯甲酸(中間物118，49 mg，0.096 mmol)、HATU (40.1 mg，0.106 mmol)及DIPEA (0.034 mL，0.192 mmol)於DMF (0.4 mL)中之溶液攪拌20分鐘。將*N*-甲基四氢呋喃-3-胺(0.013 mL，0.115 mmol)添加至反應混合物且在室溫下

攪拌1小時，接著靜置隔夜。用甲醇(0.6 mL)稀釋反應混合物且藉由MDAP (方法A)純化。合併適當溶離份，濃縮，用二乙醚濕磨，接著高真空乾燥，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 1.04$, $[M+H]^+ = 594$ 。

【0415】 使用以下胺以類似於化合物59之方式製備以下化合物：

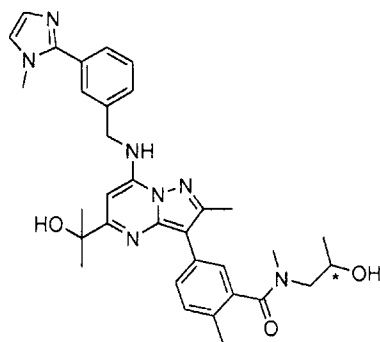
3-胺基丙-1-醇，

1-(甲胺基)丙-2-醇

化 合 物 編號	結構	MDAP 方法	LCMS 方法	rt	$[M+H]^+$
60		A	F	0.92	568
61		A	J	0.6	582

化合物62及化合物63

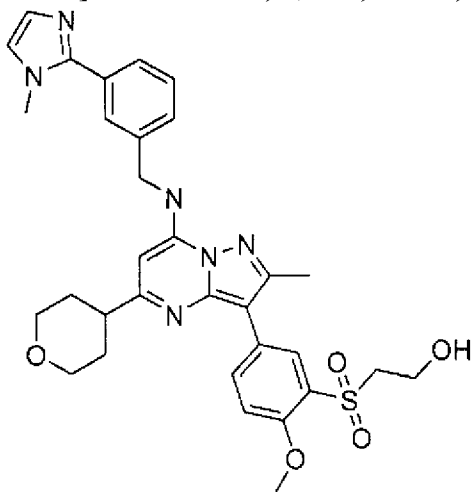
5-(5-(2-羟基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(2-羟基丙基)-*N*,2-二甲基苯甲酰胺，異構體1 (化合物62)及異構體2 (化合物63)



【0416】 使用Chiralpak AS-H管柱(30 mm×250 mm, 5 μm)純化化合物61, 用含有0.2%異丙胺之乙腈溶離, 得到標題化合物。異構體1: LCMS (方法F): $rt = 0.98$, $[M+H]^+ = 582$ 。對掌性HPLC: $rt = 6.85$, 100%。異構體2: LCMS (方法F): $rt = 0.98$, $[M+H]^+ = 582$ 。對掌性HPLC: $rt = 8.36$, 98.5%。

化合物64

2-((2-甲氧基-5-(2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)-5-(四氫-2*H*-呔喃-4-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)苯基)磺基)乙-1-醇

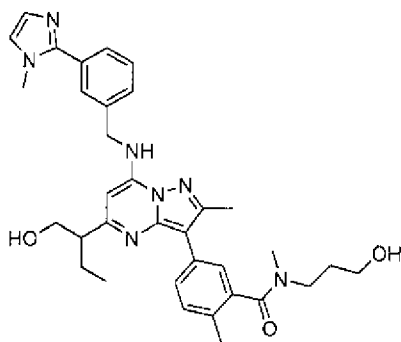


【0417】 向乾燥小瓶添加2-(3,6-二氫-2*H*-呔喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(18 mg, 0.086 mmol)、Pd XPhos G2 (6 mg, 7.63 μmol)、Pd/C (51 mg, 0.048 mmol)、磷酸三鉀(51 mg, 0.240 mmol)及(5-氯-3-(3-((2-羥基乙基)磺基)-4-甲氧基苄基)-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物102,

55 mg, 0.082 mmol)。將小瓶加蓋，且用氬氣吹掃。添加水(0.2 mL)及1,4-二噁烷(0.8 mL)且將混合物加熱至100°C維持45分鐘。使混合物冷卻至室溫。添加甲酸銨(1.25 M於甲醇中) (0.659 mL, 0.824 mmol)，且將混合物攪拌隔夜。將混合物加熱至40°C維持6小時。用氬氣吹掃小瓶，且經由矽藻土過濾內容物，用DCM (10 mL)洗滌。用水(10 mL)分配濾液，且用DCM (2×10 mL)洗滌分離水相。合併之有機層通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。該殘餘物與來自對(5-氯-3-(3-((2-羥基乙基)磺醯基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物102, 20 mg, 0.03 mmol)執行之類似反應的殘餘物合併，溶解於甲醇(1.4 mL)中且添加氫氯酸(3 M於CPME中) (0.35 mL, 1.05 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著在40°C下維持7小時。使混合物在室溫下靜置過週末。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)且將混合物攪拌5分鐘。添加DCM (2 mL)且分配混合物。用DCM (2×1 mL)洗滌分離水相，且合併之有機物通過疏水性玻璃料並在惰性氣體流下濃縮。將殘餘物溶解於DMSO:甲醇(0.5 mL, 1:1)中且藉由MDAP (方法A)純化。合併含有產物之溶離份，減壓濃縮且在高真空線上乾燥，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.95$, $[M+H]^+ = 617$ 。

化合物65

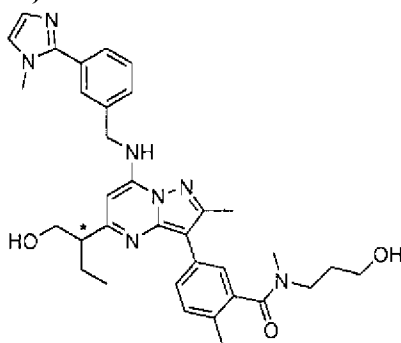
5-(5-(1-羥丁-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0418】 使用2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丁-1-醇(中間物104)及*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F):rt=0.97,[M+H]⁺=596。

化合物66及67

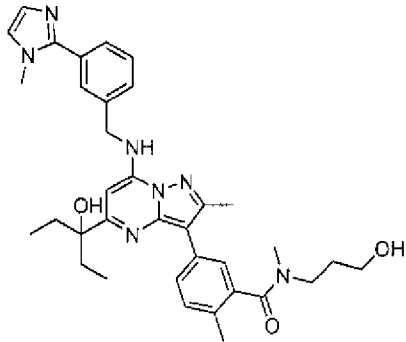
5-(5-(1-羥丁-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體1 (化合物66)及異構體2 (化合物67)



【0419】 使用Chiralpak AD-H管柱(30 mm×250 mm，5 μm)純化化合物65，用含40%乙醇(含有0.2%異丙胺)之庚烷(含有0.2%異丙胺)溶離，得到標題化合物。異構體1: LCMS (方法J): rt = 0.58, [M+H]⁺ = 596。對掌性HPLC: rt 9.41, 100%。異構體2: LCMS (方法J):rt=0.58,[M+H]⁺=596。對掌性HPLC: rt 14.57, 99.5%。

化合物68

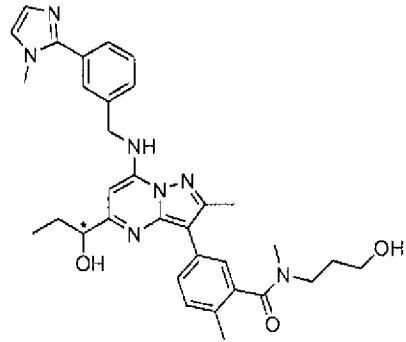
5-(5-(3-羥基戊-3-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺



【0420】 使用3-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)戊-3-醇(中間物105)及*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.71$, $[M+H]^+ = 610$ 。

化合物69

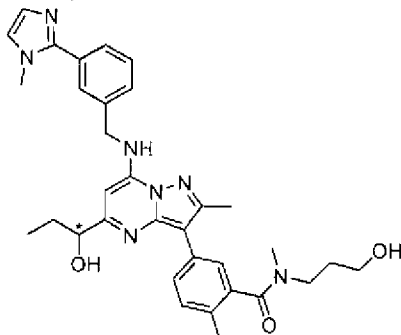
***N*-(3-羥丙基)-5-(5-(1-羥丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體1**



【0421】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體1 (中間物108)，及*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.65$, $[M+H]^+ = 582$ 。

化合物70

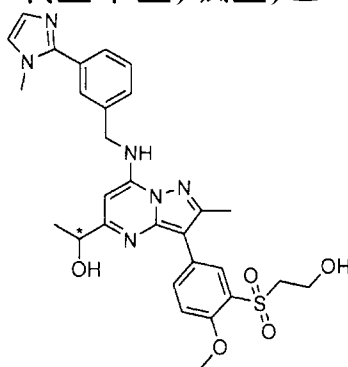
N-(3-羥丙基)-5-(5-(1-羥丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體2



【0422】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體2 (中間物109)，及*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法J): *rt* = 0.61, $[M+H]^+ = 582$ 。

化合物71

2-((5-(5-(1-羥基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯基)磺基)乙-1-醇，異構體1

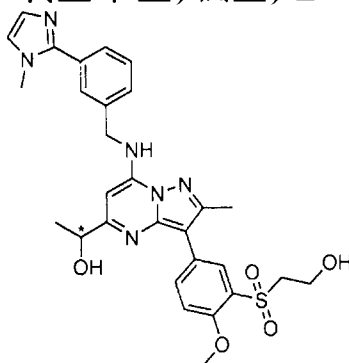


【0423】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)乙-1-醇，異構體1 (中間物111)，及2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺基)乙醇(中間物19)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* =

0.87, $[M+H]^+ = 577$ 。

化合物72

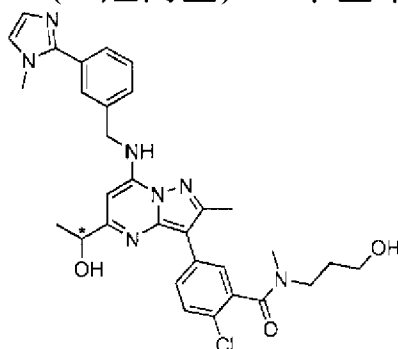
2-((5-(5-(1-羟基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯基)磺基)乙-1-醇，異構體2



【0424】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)乙-1-醇，異構體2 (中間物112)，及2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺基)乙醇(中間物19)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.86$, $[M+H]^+ = 577$ 。

化合物73

2-氯-5-(5-(1-羟基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羟丙基)-*N*-甲基苯甲酰胺，異構體1



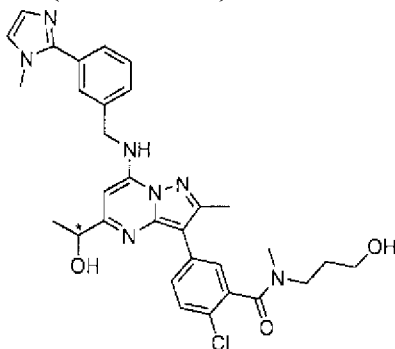
【0425】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)乙-1-醇，異構體1 (中間物111)，及2-氯-*N*-(3-羟丙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酰胺(中間物

第 183 頁(發明說明書)

23)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.93$, $[M+H]^+ = 588$ 。

化合物74

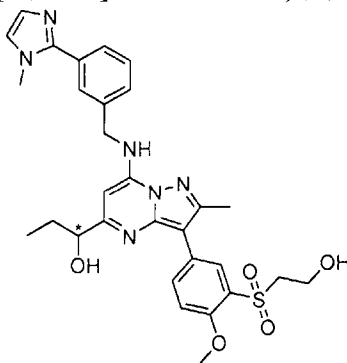
2-氯-5-(5-(1-羥基乙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基苯甲醯胺，異構體2



【0426】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)乙-1-醇，異構體2 (中間物112)，及2-氯-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物23)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.93$, $[M+H]^+ = 588$ 。

化合物75

1-(3-(3-((2-羥基乙基)磺基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體1

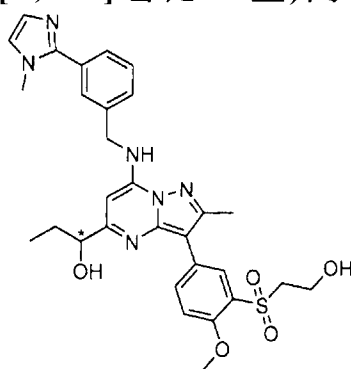


【0427】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體1

基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體1 (中間物108)，及2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺醯基)乙醇(中間物19)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.91$, $[M+H]^+ = 591$ 。

化合物76

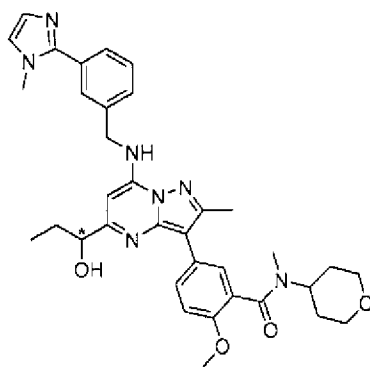
1-(3-(3-((2-羥基乙基)磺基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體2



【0428】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體2 (中間物109)，及2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺醯基)乙醇(中間物19)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.91$, $[M+H]^+ = 591$ 。

化合物77

5-(5-(1-羥丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯甲醯胺，異構體1

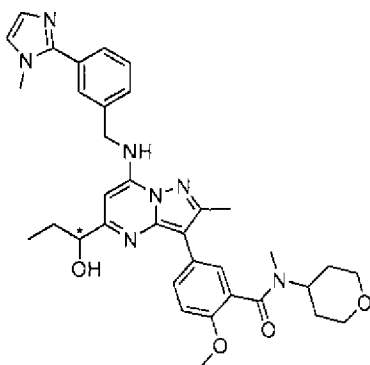


【0429】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體1 (中間物108)，及2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物34)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。

LCMS (方法J): $rt = 0.63$, $[M+H]^+ = 624$ 。

化合物78

5-(5-(1-羥丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并
[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)苯甲醯胺，異
構體2

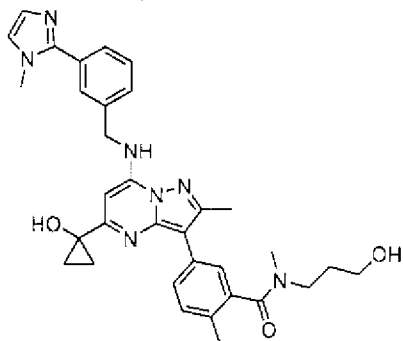


【0430】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體2 (中間物109)，及2-甲氧基-*N*-甲基-*N*-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物34)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。

LCMS (方法J): $rt = 0.64$, $[M+H]^+ = 624$ 。

化合物79

5-(5-(1-羥基環丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺

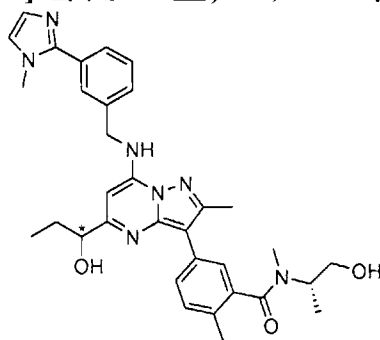


【0431】 將(3-溴基-5-(1-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)環丙基)-2-甲基吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-基)(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯(中間物115, 26 mg, 0.039 mmol)、磷酸鉀(24 mg, 0.113 mmol)、XPhos (2 mg, 4.20 μ mol)、XPhos Pd G2 (3 mg, 3.81 μ mol)及*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36, 25 mg, 0.053 mmol)合併於1,4-二噁烷(0.4 mL)及水(0.133 mL)。在密封小瓶中將混合物加熱至60°C 維持1小時45分鐘。添加XPhos Pd G2 (3 mg, 3.81 μ mol)及*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36, 25 mg, 0.053 mmol)。1小時後, 將反應溫度升高至80°C。2小時後, 添加XPhos Pd G2 (3 mg, 3.81 μ mol)及*N*-(3-羥丙基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物36, 25 mg, 0.053 mmol), 且將混合物加熱至100°C 維持1小時。將混合物分配於水(10 mL)與乙酸乙酯(10 mL)之間。用乙酸乙酯(2 $\times$ 10 mL)洗滌分離水相, 且合併之有機物通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(1.0 mL)中, 且接著添加HCl (4 M於1,4-二噁烷中) (0.1 mL)。在室溫下攪拌混合物4天。添加飽和碳酸氫鈉水

溶液(3 ml)且將混合物攪拌10分鐘。添加水(10 mL)及DCM (10 mL) 且分配各相。用DCM (2×5 mL)洗滌分離水相，且合併之有機層通過疏水性玻璃料且減壓濃縮。藉由MDAP (方法A)純化殘餘物。合併含有所要產物之溶離份且減壓濃縮，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.97$, $[M+H]^+ = 580$ 。

化合物80

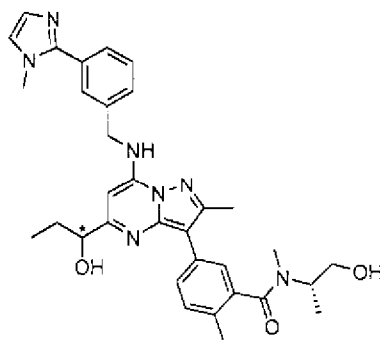
N-((*S*)-1-羥基丙-2-基)-5-(5-(1-羥丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體1



【0432】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體1 (中間物108)，及(*S*)-*N*-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物45)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.62$, $[M+H]^+ = 582$ 。

化合物81

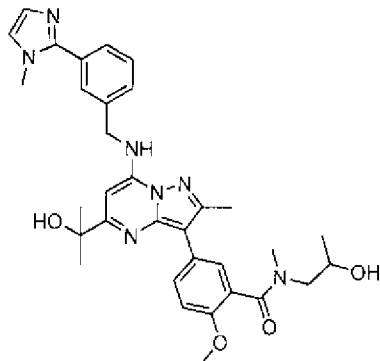
N-((*S*)-1-羥基丙-2-基)-5-(5-(1-羥丙基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*,2-二甲基苯甲醯胺，異構體2



【0433】 使用1-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙-1-醇，異構體2 (中間物109)，及(*S*)-*N*-(1-羥基丙-2-基)-*N*,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物45)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法J): $rt = 0.61$, $[M+H]^+ = 582$ 。

化合物82

5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-*N*-(2-羥丙基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺

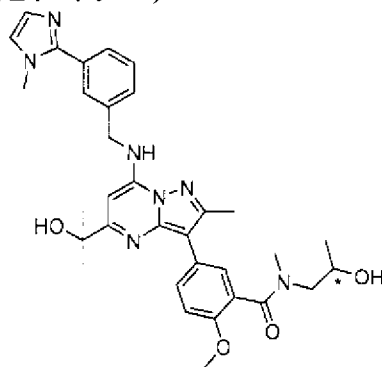


【0434】 在室溫下於THF (1 mL)中將5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-2-甲氧基苯甲酸(中間物120，65 mg，0.101 mmol)、HATU (47 mg，0.124 mmol)及DIPEA (0.055 mL，0.315 mmol)攪拌5分鐘，之後添加1-(甲胺基)丙-2-醇(13 mg，0.146 mmol)。2小時後，添加另外的HATU (12 mg，0.032 mmol)及DIPEA (0.018 mL，0.101 mmol)。1.5小時後，藉由MDAP (方法A)純化反應混合物。合併產物溶離份且在惰性氣體流下乾

燥，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.96$, $[M+H]^+ = 598$ 。

化合物83及84

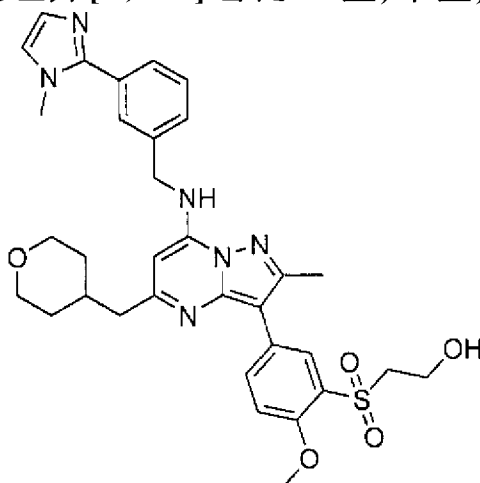
5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(2-羥丙基)-2-甲氧基-*N*-甲基苯甲醯胺，異構體1 (化合物83)及異構體2 (化合物84)



【0435】 在Chiralpak IC管柱(30 mm×250 mm，5 μm)上純化化合物82，用含30%乙醇(含有0.2%異丙胺)之庚烷(含有0.2%異丙胺)溶離，得到標題化合物。異構體1: LCMS (方法F): $rt = 0.94$, $[M+H]^+ = 598$ 。對掌性HPLC: $rt = 28.8$, 100%。異構體2: LCMS (方法F): $rt = 0.94$, $[M+H]^+ = 598$ 。對掌性HPLC: $rt = 33.68$, 96.6%。

化合物85

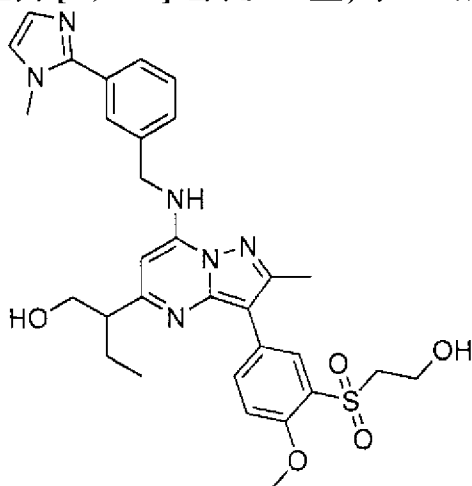
2-((2-甲氧基-5-(2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)-5-((四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)苯基)磺基)乙-1-醇



【0436】 使用3-碘-2-甲基-*N*-(3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)-5-((四氫-2*H*-嘧喃-4-基)甲基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-7-胺(中間物122)及2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺醯基)乙醇(中間物19)以類似於化合物9之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.94$, $[M+H]^+ = 631$ 。

化合物86

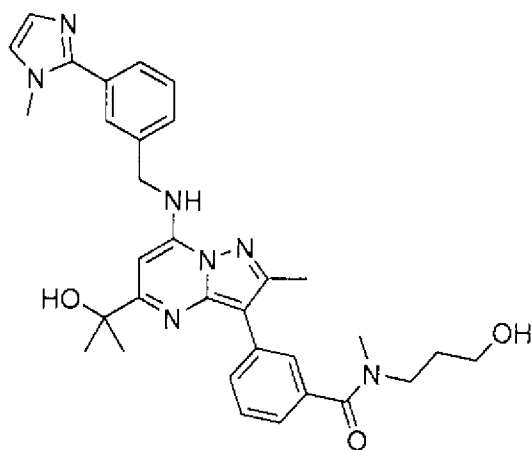
2-(3-(3-((2-羥基乙基)磺基)-4-甲氧基苯基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丁-1-醇



【0437】 使用2-(3-碘-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丁-1-醇(中間物104)及2-((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)磺醯基)乙醇(中間物19)以類似於化合物37之方式製備，得到標題化合物。LCMS (方法F): $rt = 0.92$, $[M+H]^+ = 605$ 。

化合物87

3-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-*N*-(3-羥丙基)-*N*-甲基苯甲醯胺



【0438】 將2-(3-溴-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-基)丙-2-醇(中間物43, 150 mg, 0.313 mmol)、磷酸鉀(165 mg, 0.777 mmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦(12 mg, 0.025 mmol)、XPhos Pd G2 (22 mg, 0.028 mmol)及*N*-(3-經丙基)-*N*-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲醯胺(中間物123, 219 mg, 0.412 mmol)合併於微波小瓶中。添加1,4-二噁烷(1.8 mL)及水(0.6 mL), 密封小瓶且在微波反應器中將混合物加熱至100°C維持1小時。冷卻後, 經由棉絨過濾二相反應混合物之有機層, 且藉由MDAP (方法A)直接純化。所獲得之殘餘物分配於飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)與DCM (5 mL)之間。用另外的DCM (2 × 5 mL)洗滌分離水相。有機相經合併, 通過疏水性玻璃料, 在惰性氣體流下濃縮, 且在40°C下高真空乾燥1天, 得到標題化合物。LCMS (方法F): *rt* = 0.94, $[M+H]^+ = 568$ 。

生物分析

a) PI4KB活性分析

【0439】 藉由使用來自普洛麥格(Promega)之ADP-GLO激酶分析套組測定人類PI4KIII-β 13-828 (D316-330)活性之活體外抑制。將抑制劑以1 mM之濃度溶解於100%DMSO中。使用1/3連續步驟稀釋在100%DMSO中製備稀釋液。將來自11-點滴定法之60 nL印模轉移至白色低容量384孔

格雷內爾(Greiner)分析盤，確保整個培養盤中之最終DMSO濃度為1%且抑制劑之最高最終濃度為10 μ M。PI4KIII- β 分析含有總體積為6 μ l之25 mM Hepes pH 7.5 (NaOH)、10 mM $MgCl_2$ 、0.5 mM EGTA、0.1%TritonX-100、2 mM TCEP及0.1 mg/ml BSA、1 mM ATP、60 μ M 磷脂酰肌醇，及1.5 nM人類PI4K- β 13-828 (D316-330)。藉由添加酶，覆蓋及在室溫下培育3小時而啟動分析。藉由添加含有0.1%CHAPS之6 μ l ADP-GLO試劑以耗盡未消耗之ATP而停止分析。在室溫下將培養盤培育60分鐘且接著添加含有0.1%CHAPS之12 μ l激酶偵測試劑以將ADP轉化成ATP且引入螢光素酶及螢光素。在培育40分鐘後，在室溫下，藉由以下設定在BMG Labtech PHERAstar FS上讀取發光信號：增量3600、焦點高度13.7 mm、量測間隔時間1 s、穩定時間0.2 s。藉由相對於高、無化合物對照及低、無酶對照之回應的IC₅₀藉由擬合至四個參數劑量反應方程式評估化合物對PI4K- β 活性的抑制作用。

【0440】 當在此分析中測試時：所有化合物給出大於或等於8.1之平均pIC₅₀；化合物1至7、9至11、14、15、17至20、22至29及31至87給出大於或等於8.4之平均pIC₅₀；化合物17及19給出8.6之平均pIC₅₀；化合物21給出8.2之平均pIC₅₀；且化合物22給出8.5之平均pIC₅₀。

b) 滯留時間分析

卡尺調節分析

【0441】 使用1/3連續步驟稀釋及1 mM之最高濃度在100%DMSO中製備化合物稀釋液。將來自12-點滴定法之200 nL印模轉移至黑色384孔格雷內爾分析盤，確保整個培養盤中之最終DMSO濃度為1%且在20 μ L最終分析體積中抑制劑之最高最終濃度為10 μ M。在384孔分析盤之孔中，10

μl 2X酶緩衝液與化合物一起預培育1小時。將無酶之緩衝液用作100%-inh對照。添加10 μl 2X受質溶液以啟動分析，使得最終濃度為2 mM ATP及1 μM氟硼螢-PI (Bodipy-PI)，且將培養盤在25°C下培育3小時。藉由添加40 μl終止緩衝液終止酶反應，且存在於各樣本中之受質(PI)及產物(PIP)使用LabChip 3000毛細管電泳儀器CALIPER LABCHIP 3000藥物發現系統而電泳分離且使用用於激勵之藍光雷射(480 nm)及用於偵測之綠光CCD (520 nm) (CCD2)偵測。陰性對照樣本(在不存在抑制劑之情況下0%抑制)及陽性對照樣本(在不存在酶之情況下100%抑制)組裝於48個複製中(每卡尺4個複製)且用於計算在各測試孔中之抑制%值。使用以下方程式確定抑制% (Pinh)：

$$\text{Pinh} = (\text{PSR0\%} - \text{PSRinh}) / (\text{PSR0\%} - \text{PSR100\%}) \times 100$$

其中PSRinh為在抑制劑存在下之產物總和比，PSR0%為在抑制劑不存在下之平均產物總和比，且PSR100%為100%抑制對照樣本中之平均產物總和比；抑制劑之IC50值藉由使用XLfit 4軟體(IBDS)將抑制曲線(Pinh對抑制劑濃度)擬合至4參數S型劑量-反應模型而測定。

跳躍稀釋

【0442】 在小艾本德(Eppendorf)管中，將5 μL 2x酶溶液(0.4 μM至0.8 μM)與含有如上文所描述以2 mM ATP測定之40至120倍IC50值之5 μL 2x化合物溶液混合，且在室溫下培育1小時。藉由迅速地混合2 μL酶預培育混合物與含有2 mM ATP及1 μM氟硼螢-PI之800 μL受質混合物來啟動分析。將60 μL各樣本轉移至低容量格雷內爾384孔盤中，且存在於各樣本中之受質(PI)及產物(PIP)使用LabChip 3000毛細管電泳儀器CALIPER LABCHIP 3000藥物發現系統而電泳分離且使用用於激勵之藍光雷射(480

nm)及用於偵測之綠光CCD (520 nm) (CCD2)偵測大致8小時(來自各孔之200個量測值)。在化合物存在下，進程曲線(轉化%對時間)與無化合物之對照樣本中之進程曲線相比較。使用XLfit軟體將曲線擬合至進程曲線方程式：

$$[P] = V_s \times t + ((V_i - V_s)/K_{obs}) \times (1 - \exp(-K_{obs} \times t))$$

其中 V_i 為酶之初速度， V_s 為在稀釋抑制劑存在下之穩態速度，且 t 為稀釋後之時間。

【0443】經觀測到之 V_i 、 V_s 及 K_{obs} 值將取決於抑制劑之性質(亦即快速平衡與緊密結合)。取決於初始分析條件(化合物與酶之相對濃度)， V_i 及 V_s 參數可經預擬合及/或鎖定。對於 $>[E]$ 之緩慢解離之化合物，初始酶速度(在快速稀釋後)通常並未鎖定；穩態速度可鎖定為在殘餘化合物(自 IC_{50} 曲線導出)存在下。對於一些 $>[E]$ 之所測試快速平衡化合物($1/2$ 滯留 $<$ 分析解析度)，初速度可鎖定為在對應化合物濃度處自 IC_{50} 曲線導出之理論活性%，且穩態速度可經預擬合以控制但不鎖定。對於剩餘快速平衡或緩慢解離化合物，可採取預估但將 V_i 及 V_s 解鎖為在對應化合物濃度處自 IC_{50} 曲線導出之理論速度的替代性方法，例如在諸如當上述策略未能產生適當擬合時的情況下。

【0444】在此分析中，化合物17展示542分鐘之平均滯留時間；化合物19展示997分鐘之平均滯留時間；化合物21展示528分鐘之平均滯留時間；且化合物22展示1666分鐘之平均滯留時間。

c) 細胞病變效應(CPE)分析方案

【0445】回應於感染人鼻病毒A型16病毒株(HRVA16)藉由對海拉俄亥俄(HeLa Ohio)細胞中之ATP耗盡之抑制的分析測定PI4KB活性之活體

外抑制。使用來自普洛麥格之CellTiter-Glo試劑測定ATP水平。抑制PI4KB之化合物亦為人鼻病毒之強力抑制劑且能夠保護海拉俄亥俄細胞免於由病毒感染及複製誘發之CPE。受保護的細胞在病毒感染後保持活力且因此具有更高ATP水平。

【0446】 化合物在100%DMSO中溶解至3 mM濃度，且使用1:3連續步驟稀釋在100%DMSO中製備後續稀釋液。將來自10點滴定法之0.5 μ L印模轉移至白色96孔格雷內爾組織培養平底盤(655083)。將100%DMSO之0.5 μ L印模衝壓為培養盤之管柱11及12，確保整個培養盤中之最終分析DMSO濃度為0.33%且化合物最高最終分析濃度為10 μ M。

【0447】 在培養基(補充有10%澳大利亞源胎牛血清及2 mM格魯塔瑪(glutamax)之DMEM)中在37°C、5%CO₂下培養海拉俄亥俄細胞。細胞在匯合度達至>80%時傳代。對於該分析，細胞在脫離之前生長至80%-90%匯合。

【0448】 針對該分析細胞藉由用PBS洗滌而脫離且針對5 mL在37°C下使用3 mL TrypLE Express脫離。將脫離細胞與7 mL培養基混合且在300 g下離心5分鐘。使細胞集結粒再懸浮於50 mL培養基中且用Beckman Coulter ViCell計數。將細胞稀釋至6.6 $\times$ 10⁴個細胞/毫升，且將細胞體積中的一些移出至新管中以用作管柱12對照。對於病毒原液，將適當稀釋濃度之HRVA16原液添加至剩餘細胞懸浮液，以獲得為1之MOI。

【0449】 使用Multidrop Combi向管柱1至11中添加每孔150 μ L細胞+病毒懸浮液。使用多注式吸液管向管柱12添加每孔150 μ L單獨細胞懸浮液。密封分析盤且在33°C、5%CO₂下培育2天。2天後，自培育箱移出分析盤且使其平衡至室溫。使用Thermo Scientific Multidrop Combi向所有

孔添加60 μ L CellTiter-Glo試劑。在珀金埃爾默設想(Perkin Elmer Envision) (設定：夾鉗高度2.5，固定量測高度(mm) 6.5，培養盤與偵測器之間的距離0，量測時間(s) 0.1，輝光(ct2)修正係數(0%))上讀取之前，將培養盤在室溫下培育20分鐘。

【0450】藉由相對於高(無病毒，管柱12)對照及低(病毒+無抑制劑，管柱11)對照之回應的IC₅₀藉由擬合至四個參數劑量反應方程式評估化合物對PI4K- β 活性的抑制作用。

【0451】當在此分析中測試時：所有化合物給出等於或大於7.2之平均pIC₅₀；化合物1至8、10至15及17至87給出大於或等於7.6之平均pIC₅₀；化合物1、3、5、6、7、10至12、14、15、17至25、29、31、33至37、39至53、55至59、61至68、70、76、80至82、84及86給出大於或等於8.4之平均pIC₅₀；化合物17及19給出8.9之平均pIC₅₀；化合物21給出8.8之平均pIC₅₀；且化合物22給出至少9.1之平均pIC₅₀。

d) 人類微粒體代謝穩定性分析

方案概述

【0452】將測試化合物(0.5 μ M)與混合之肝微粒體一起培育。在45分鐘實驗過程內培育測試化合物，且藉由LC-MS/MS分析該測試化合物。

實驗程序

【0453】混合人類肝微粒體係購自有聲望的商業供應商，例如Corning Life Sciences。在添加測試化合物(最終受質濃度=0.5 μ M；最終DMSO濃度=0.25%)之前在37°C下預培育微粒體(最終蛋白濃度0.5 mg/mL)、50 mM磷酸酯緩衝液pH7.4及NADPH (最終濃度=1 mM)，以啟動反應。最終培育體積為500 μ L。對於測試之各化合物包括對照培育，

其中添加50 mM磷酸酯緩衝液pH7.4而非NADPH (減去NADPH)。各物種包括兩個對照化合物。針對各測試化合物單獨地執行所有培育。

【0454】 將各化合物培育45分鐘，且在0、5、15、30及45分鐘處取用培育樣本(50 μ L)。對照組(減去NADPH)僅在45分鐘處採樣。藉由向樣本添加含有內標之100 μ L乙腈來停止反應。在4°C下將終止樣本在2,500 rpm下離心20分鐘以沈澱蛋白。

定量分析

【0455】 蛋白沈澱後，使用通用LC-MS/MS條件分析樣本。

資料分析

【0456】 根據In峰面積比(化合物峰面積/內標峰面積)對時間之曲線，判定線之梯度。隨後，使用以下方程式計算固有清除率，接著轉化成 mL/min/g：

消除速率常數(k)=(-梯度)

半衰期($t_{1/2}$) (min) = $0.693 \div k$

固有清除率(CL_{int}) (μ L/min/mg蛋白) = $(V \times 0.693) \div t_{1/2}$

其中V=培育體積 μ L/mg微粒體蛋白

【0457】 當在此分析中測試時，化合物17之固有清除率為28.9 mL/min/g；化合物19之固有清除率為11.6 mL/min/g；化合物21之固有清除率為34.0 mL/min/g；且化合物22之固有清除率為33.7 mL/min/g。

e) 脾臟濃度分析

【0458】 在此脾臟積累分析中測試化合物17、18、19、22及23。將化合物靜脈內投與大鼠以判定在所有吸入劑量經吸收(經口或經由肺)且全身循環暴露於全部劑量時脾臟中之化合物的含量。

【0459】 在含2%DMSO之Kleptose(水溶液，10%w/v)中調配化合物17、19、22及23。以5:45:50之DMSO:PEG200:水的比率調配化合物18。隨著靜脈內輸注(1小時在內1 mg/kg)將調配物投與至單個雄性Wistar Han大鼠。

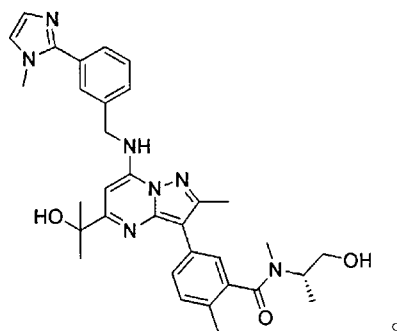
【0460】 在開始給藥後12小時，大鼠安樂死且收集脾臟。取用大致0.5 g脾臟樣本且在4 mL水中均質化。100 μ L所得勻漿藉由用300 μ L含有內標之乙腈進行蛋白沈澱來製備，且使用加熱電噴射源藉由逆相液相層析質譜法分析(以及以相同方式製備之校準標準)，且在正離子多重反應監測模式中操作。所使用之液相層析管柱為Waters Cortecs C18 2.7 μ m顆粒大小，50 $\times$ 2.1 mm管柱，在60°C下及移動相，隨著梯度操作，利用(A) 0.1%甲酸(水溶液)及(B) 含0.1%甲酸之乙腈，在1 mL/min之流動速率下操作。

【0461】 所有化合物在脾臟中之濃度小於30 ng/g。化合物17、19、22及23在脾臟中之濃度小於7 ng/g。特定言之，化合物17在脾臟中之濃度為1.76 ng/g，且化合物22在脾臟中之濃度為5.54 ng/g。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為(S)-N-(1-羥基丙-2-基)-5-(5-(2-羥基丙-2-基)-2-甲基-7-((3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苄基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-N,2-二甲基苯甲醯胺(化合物22)



【請求項2】

一種醫藥調配物，其包含如請求項1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3】

一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項2之醫藥調配物的用途，其係用於製造治療病毒感染之醫藥品。

【請求項4】

一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項2之醫藥調配物的用途，其係用於製造治療由病毒感染引起或加劇之病症的醫藥品。

【請求項5】

如請求項4之用途，其中該病症為COPD。