I736135

(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 I736135 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：109104878 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 02 月 27 日

(51)Int. Cl.： ***A61K31/519 (2006.01)*** ***A61P35/00 (2006.01)***

(30)優先權：2013/03/01 美國 61/771,480

(71)申請人：美商英塞特控股公司 (美國) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：李 裕隆 LI, YUN-LONG (US)；姚 文清 YAO, WENQING (US)；康堡 安德魯 P COMBS, ANDREW P. (US)；尤伊 艾迪 W YUE, EDDY W. (US)；梅松 MEI, SONG (CN)；朱 文育 ZHU, WENYU (US)；葛藍 約瑟夫 GLENN, JOSEPH (US)；馬德斯奎 湯瑪士 P 二世 MADUSKUIE, THOMAS P. JR. (US)；史派爾克斯 里查 B SPARKS, RICHARD B. (US)；多提 布蘭特 DOUTY, BRENT (US)；何春紅 HE, CHUNHONG (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010/036380A1

審查人員：楊婷雅

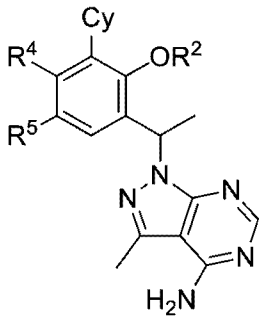
申請專利範圍項數：42 項 圖式數：2 共 263 頁

(54)名稱

吡唑并嘧啶衍生物治療 PI3Kδ 相關病症之用途

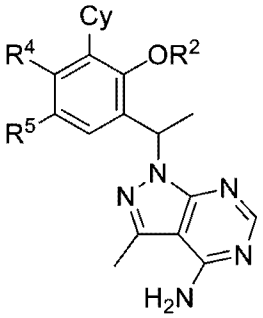
(57)摘要

本申請案提供使用式 I 化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽治療 PI3Kδ 相關病症之方法。

The present application provides methods of treating PI3Kδ related disorders using compounds of Formula I:

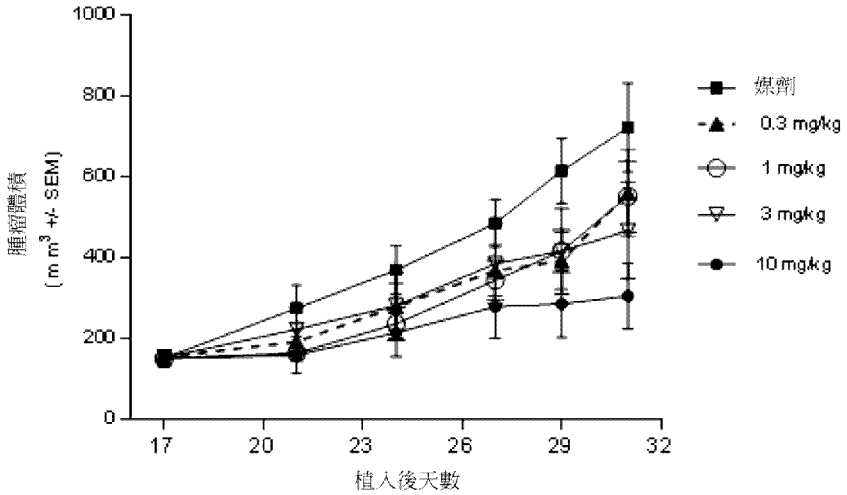


or pharmaceutically acceptable salts thereof.

指定代表圖：

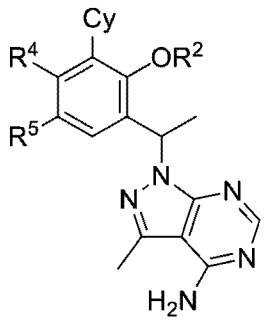
符號簡單說明：

無



【圖 2】

特徵化學式：



I

專利案號：109104878
原申請案號：108100664
公告本
I736135

【發明摘要】

【中文發明名稱】

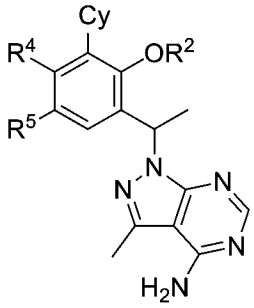
吡唑并嘧啶衍生物治療PI3Kδ相關病症之用途

【英文發明名稱】

USE OF PYRAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PI3Kδ RELATED DISORDERS

【中文】

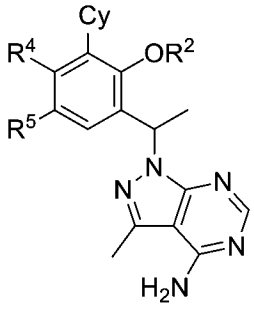
本申請案提供使用式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽治療PI3Kδ相關病症之方法。

【英文】

The present application provides methods of treating PI3Kδ related disorders using compounds of Formula I:



or pharmaceutically acceptable salts thereof.

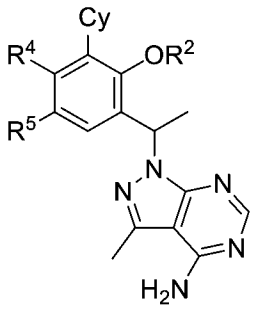
【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

吡唑并嘧啶衍生物治療PI3Kδ相關病症之用途

【英文發明名稱】

USE OF PYRAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PI3Kδ RELATED DISORDERS

【技術領域】

【0001】本申請案提供使用吡唑并嘧啶衍生物治療PI3Kδ相關病症之方法。

【先前技術】

【0002】磷酸肌醇3-激酶(PI3K)屬於在肌醇環之D3位置上使磷酸肌醇磷酸化之脂質信號傳導激酶大家族(Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7)。PI3K根據其結構、調控及受質特異性分成三個類別(類別I、II及III)。包括PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ及PI3Kδ在內之類別I PI3K為催化磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸(PIP_2)磷酸化，從而產生磷脂醯肌醇-3,4,5-參磷酸(PIP_3)之雙重特異性脂質及蛋白質激酶家族。PIP_3充當控制許多細胞過程，包括生長、存活、黏附及遷移之第二信使。所有四個類別I PI3K同功異型物皆以由催化次單元(p110)及控制其表現、活化及次細胞定位之緊密締合之調控次單元構成的雜二聚體形式存在。PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kδ與稱為p85之調控次單元締合且由生長因子及細胞激素經由酪胺酸激酶依賴性機制活化(Jimenez等人, J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62)，而PI3Kγ與兩個調控次單元(p101及p84)締合且其活化係由G蛋白偶聯受體之活化驅動(Brock等人, J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99)。PI3Kα及PI3Kβ普遍表現。相反，PI3Kγ及

PI3Kδ主要在白血球中表現(Vanhaesebroeck等人, Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204)。

【0003】PI3K同功異型物之差異性組織分佈的原因在於其生物功能不同。基因去除PI3Kα或PI3Kβ會導致胚胎致死，表明PI3Kα及PI3Kβ至少在發育期間具有必要且非冗餘之功能(Vanhaesebroeck等人, 2005)。相反，儘管缺乏PI3Kγ及PI3Kδ之小鼠顯示免疫系統改變，但其可存活、可繁殖且具有正常壽命。PI3Kγ缺乏會導致巨噬細胞及嗜中性球朝向發炎位點之募集障礙以及T細胞活化障礙(Sasaki等人, Science, 2000, 287(5455):1040-6)。PI3Kδ突變型小鼠之B細胞信號傳導具有特定缺陷，其導致B細胞發育障礙及抗原刺激後的抗體反應降低(Clayton等人, J Exp Med. 2002, 196(6):753-63；Jou等人, Mol Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91；Okkenhaug等人, Science, 2002, 297(5583):1031-4)。

【0004】PI3Kγ及PI3Kδ突變型小鼠之表型表明此等酶可能在發炎及其他免疫基疾病中起作用且此在臨床前模型中得到證實。在小鼠類風濕性關節炎(RA)及哮喘模型中，PI3Kγ突變型小鼠基本上免遭疾病影響(Camps等人, Nat Med. 2005, 11(9):936-43；Thomas等人, Eur J Immunol. 2005, 35(4):1283-91)。此外，顯示用PI3Kγ之選擇性抑制劑治療野生型小鼠在MRL-lpr全身性狼瘡腎炎(SLE)模型中減輕腎絲球性腎炎(glomerulonephritis)並延長存活期且在RA模型中抑制關節發炎及損傷(Barber等人, Nat Med. 2005, 11(9):933-5；Camps等人, 2005)。類似地，用PI3Kδ之選擇性抑制劑治療之PI3Kδ突變型小鼠與野生型小鼠兩者均顯示在小鼠哮喘模型中具有減弱之過敏性氣道發炎及過度反應(Ali等人, Nature. 2004, 431(7011):1007-11；Lee等人, FASEB J.

2006, 20(3):455-65)且在RA模型中使疾病減弱(Randis等人, Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24)。

【0005】已顯示B細胞增殖在發炎性自體免疫性疾病之發展中起主要作用(Puri, Frontiers in Immunology (2012), 3(256), 1-16；Walsh, Kidney International (2007) 72, 676-682)。舉例而言，B細胞支持T細胞自體反應性，該反應性為發炎性自體免疫性疾病之一種重要組分。一旦活化且成熟，B細胞即可遷移至發炎部位且募集發炎細胞或分化成漿母細胞。因此，B細胞之活性可藉由靶向B細胞刺激性細胞激素、B細胞表面受體或經由B細胞去除而加以影響。利妥昔單抗(Rituximab)—一種針對B細胞表面受體CD20之IgG1 嵌小鼠/人類嵌合單株抗體—已顯示會去除CD20+ B細胞。已顯示使用利妥昔單抗具有治療特發性血小板減少性紫癜、自體免疫性溶血性貧血或血管炎之功效。舉例而言，用利妥昔單抗治療使得罹患抗嗜中性球細胞質抗體相關(ANCA)全身性血管炎(AASV)之患者之疾病得到緩解並且證實周邊B細胞被去除(Walsh, 2007；Lovric, Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 179-185)。類似地，在用利妥昔單抗治療之後，報導在三分之一至三分之二患有混合冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)血管炎之患者中發生完全反應，該等患者包括呈現出對其他治療劑具有抗性或不耐受性之重型血管炎之患者(Cacoub, Ann Rheum Dis 2008;67:283-287)。類似地，已顯示利妥昔單抗具有治療患有特發性血小板減少性紫癜(或免疫性血小板減少性紫癜)(Garvey, British Journal of Haematology, (2008) 141, 149-169；Godeau, Blood (2008), 112(4), 999-1004；Medeo, European Journal of Haematology, (2008) 81, 165-169)及自體免疫性溶血性貧血(Garvey, British Journal of Haematology, (2008) 141,

149-169)之患者之功效。

【0006】已發現PI3Kδ信號傳導與B細胞存活、遷移及活化相關聯(Puri, *Frontiers in Immunology*, 2012, 3(256), 1-16, 第1-5頁；及Clayton, *J Exp Med*, 2002, 196(6):753-63)。舉例而言，PI3K™為由B細胞受體驅動之抗原依賴性B細胞活化所需。藉由阻斷B細胞黏附、存活、活化及增殖，PI3Kδ抑制可降低B細胞活化T細胞之能力，從而防止其活化及減少自體抗體及促發炎性細胞激素之分泌。因此，因PI3Kδ抑制劑能夠抑制B細胞活化，將預期其可治療可藉由類似方法(諸如用利妥昔單抗(rituximab)使B細胞去除)治療之B細胞介導之疾病。實際上，已顯示PI3Kδ抑制劑為亦可藉由利妥昔單抗治療之各種自體免疫性疾病，諸如關節炎之適用小鼠模型(Puri (2012))。此外，與自體免疫性相關聯之先天樣B細胞對PI3Kδ活性敏感，因為MZ及B-1細胞在缺乏p110δ基因之小鼠中幾乎不存在(Puri (2012))。PI3Kδ抑制劑可降低自體免疫性疾病中牽涉之MZ及B-1細胞之遷移及活化。

【0007】所有四個類別I PI3K同功異型物除在發炎性疾病中之潛在作用之外，其亦可在癌症中起作用。在包括乳癌、前列腺癌、結腸癌及子宮內膜癌之常見癌症中，編碼p110α之基因常常突變(Samuels等人, Science, 2004, 304(5670):554；Samuels等人, Curr Opin Oncol. 2006, 18(1):77-82)。此等突變中之80%由酶之螺旋域或激酶域中之三個胺基酸取代中的一者表示且導致激酶活性顯著上調，從而在細胞培養物及動物模型中導致致癌轉型(Kang等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2005, 102(3):802-7；Bader等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2006, 103(5):1475-9)。在其他PI3K同功異型物中尚未鑒別出此等突變，但有證據表明其可有助於惡性疾病之產生及發展。觀測到PI3Kδ在急性

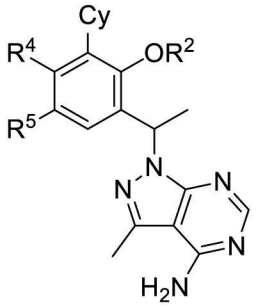
髓母細胞性白血病中一貫過度表現(Sujobert等人, Blood, 2005, 106(3):1063-6)且PI3Kδ之抑制劑可阻止白血病細胞生長(Billottet等人, Oncogene. 2006, 25(50):6648-59)。觀察到PI3Kγ在慢性骨髓性白血病中表現升高(Hickey等人, J Biol Chem. 2006, 281(5):2441-50)。亦已在腦癌、結腸癌及膀胱癌中觀測到PI3Kβ、PI3Kγ及PI3Kδ之表現改變(Benistant等人, Oncogene, 2000, 19(44):5083-90；Mizoguchi等人, Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7；Knobbe等人, Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(5):486-90)。此外，此等同功異型物已全部顯示在細胞培養物中具有致癌性(Kang等人, 2006)。

【0008】出於此等原因，對開發可用於發炎性病症、自體免疫性疾病及癌症之新穎PI3K抑制劑存在需要。本發明係針對此需要及其他需要。

【發明內容】

【0009】本發明提供治療患者之特發性血小板減少性紫癜、自體免疫性溶血性貧血、血管炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、天皰瘡、膜性腎病變、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma)、毛細胞白血病、套膜細胞淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、結外邊緣區淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、前淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、骨髓纖維化、黏膜相關之淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、漿細胞白血病、髓外漿細胞瘤、鬱結性骨髓瘤(亦稱無症狀骨髓瘤)、意義未確定之單株γ球蛋白症

(MGUS)、活化B細胞樣(ABC)彌漫性大B細胞淋巴瘤或生髮中心B細胞(GCB)彌漫性大B細胞淋巴瘤之方法，其包括向該患者投與治療有效量之式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2、R^3、R^4、R^5及Cy係在下文中加以定義。

【0010】 本發明亦提供一種用於本文所述之任何方法中的本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 本發明進一步提供本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造用於本文所述之任何方法中之藥劑的用途。

【圖式簡單說明】

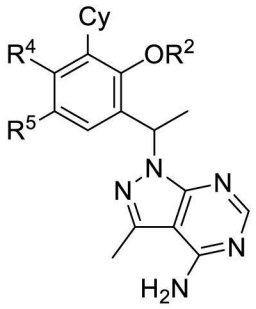
【0012】 **圖1**描繪實例269之化合物之晶體結構。

【0013】 **圖2**描繪實例347持續14日在0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg下的每日兩次劑量在彌漫性大B細胞淋巴瘤之Pfeiffer人類腫瘤異種移植物模型中之腫瘤抑制作用(y軸為腫瘤體積(mm^3±SEM)；x軸為植入後之天數)。

【實施方式】

【0014】 本申請案主張2013年3月1日申請之美國臨時申請案第61/771,480號的優先權益，該臨時申請案以全文引用的方式併入本文中。

【0015】本發明提供一種治療患者之特發性血小板減少性紫癜、自體免疫性溶血性貧血、血管炎、全身性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、天皰瘡、膜性腎病變、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、非霍奇金淋巴瘤、毛細胞白血病、套膜細胞淋巴瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、結外邊緣區淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、前淋巴細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、骨髓纖維化、黏膜相關之淋巴組織(MALT)淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病、脾邊緣區淋巴瘤、原發性滲出淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、漿細胞白血病、髓外漿細胞瘤、鬱結性骨髓瘤(亦稱無症狀骨髓瘤)、意義未確定之單株γ球蛋白症(MGUS)、活化B細胞樣(ABC)彌漫性大B細胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)或生髮中心B細胞(GCB)彌漫性大B細胞淋巴瘤(GCB-DLBCL)之方法，其包括向該患者投與治療有效量之式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^2為C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

R^4為鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^5為鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代；

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$OC(=O)R^{b1}$、$OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^e)R^{b1}$、$C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$、$S(=O)_2R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之$R^{11}$基團取代；

各Cy^1係獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

或R^{c1}及R^{d1}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；

各R^e係獨立地選自H、CN、OH、C_{1-4}烷基及C_{1-4}烷氧基；且

各R^{11}係獨立地選自OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、

C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、氰基-C_{1-3}烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、硫基、C_{1-3}烷基硫基、C_{1-3}烷基亞磺醯基、C_{1-3}烷基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基、二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基胺基、C_{1-3}烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C_{1-3}烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3}烷基)胺基羰基胺基。

【0016】在一些實施例中，R^2為C_{1-3}烷基或C_{1-3}氟烷基。在一些實施例中，R^2為甲基、乙基或2,2-二氟甲基。在一些實施例中，R^2為甲基。在一些實施例中，R^2為乙基。

【0017】在一些實施例中，R^4為鹵基、CN或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^4為F、Cl、CN或甲基。在一些實施例中，R^4為F。在一些實施例中，R^4為Cl。在一些實施例中，R^4為CN。在一些實施例中，R^4為甲基。

【0018】在一些實施例中，R^5為鹵基、CN或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^5為Cl、CN或甲基。在一些實施例中，R^5為Cl。在一些實施例中，R^5為CN。在一些實施例中，R^5為甲基。

【0019】在一些實施例中，Cy係選自C_{3-6}環烷基、4-6員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代。在一些實施例中，Cy為4-6員雜環烷基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代。在一些實施例中，Cy係選自環丙基環、苯基環、氮雜環丁烷環、吡咯啶環、哌啶環、3-側氧基

-嗎啉-6-基、2-側氧基-吡咯啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-5-基、吡唑環、吡啶環及嘧啶環，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代。

【0020】在一些實施例中：

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、C_{1-6}烷基、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$及$S(=O)_2R^{b1}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各Cy^1係獨立地為C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地為C_{1-6}烷基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}係獨立地為OH、CN、鹵基、氰基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【0021】在一些實施例中：

R^2為C_{1-3}烷基或C_{1-3}氟烷基；

R^4為鹵基、CN或C_{1-3}烷基；

R^5為鹵基、CN或C_{1-3}烷基；

Cy係選自C_{3-6}環烷基、4-6員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代；

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、C_{1-6}烷

基、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$及$S(=O)_2R^{b1}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各Cy^1係獨立地為C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地為C_{1-6}烷基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}係獨立地為OH、CN、鹵基、氰基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【0022】在一些實施例中：

R^2為甲基、乙基或2,2-二氟甲基；

R^4為F、Cl、CN或甲基；

R^5為Cl、CN或甲基；

Cy係選自C_{3-6}環烷基、4-6員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代；

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、C_{1-6}烷基、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$及$S(=O)_2R^{b1}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各Cy^1係獨立地為C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地為C_{1-6}烷基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}係獨立地為OH、CN、鹵基、氰基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【0023】 在一些實施例中：

R^2為甲基、乙基或2,2-二氟甲基；

R^4為F、Cl、CN或甲基；

R^5為Cl、CN或甲基；

Cy係選自環丙基環、苯基環、氮雜環丁烷環、吡咯啶環、哌啶環、3-側氧基-嗎啉-6-基、2-側氧基-吡咯啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-5-基、吡唑環、吡啶環及嘧啶環，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代。

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、C_{1-6}烷基、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$及$S(=O)_2R^{b1}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

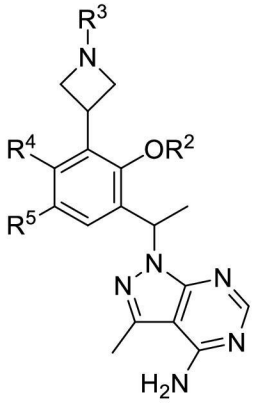
各Cy^1係獨立地選自環丙基及環丁基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H及C_{1-4}烷基；其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地為C_{1-4}烷基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{11}係獨立地為OH、CN、鹵基、氰基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

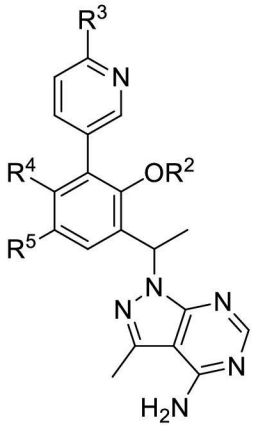
【0024】 在一些實施例中，化合物為式II化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽。

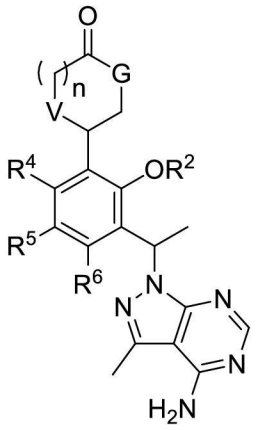
【0025】 在一些實施例中，化合物為式III化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 在一些實施例中，化合物為式IV化合物：



IV

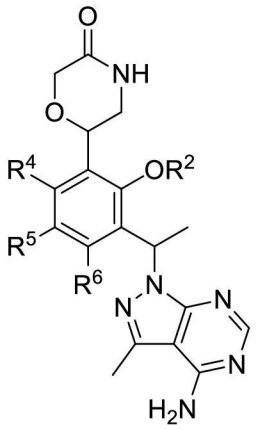
或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

G為NH，n為1，且V為O；或

G為NH，n為0，且V為O或CH_2；或

G為O，n為0且V為NH。

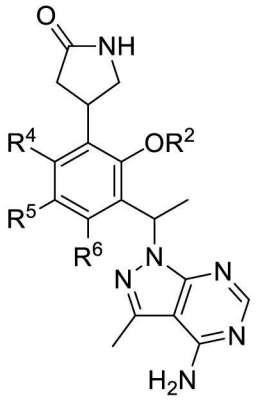
【0027】 在一些實施例中，化合物為式IVa化合物：



IVa

或其醫藥學上可接受之鹽。

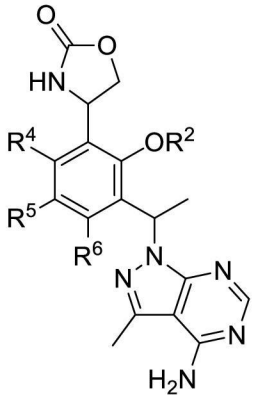
【0028】 在一些實施例中，化合物為式IVb化合物：



IVb

或其醫藥學上可接受之鹽。

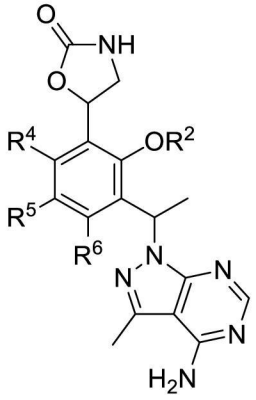
【0029】 在一些實施例中，化合物為式IVc化合物：



IVc

或其醫藥學上可接受之鹽。

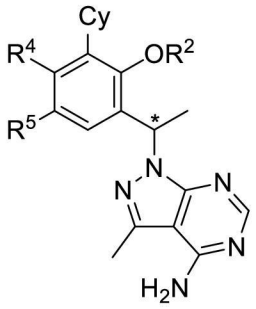
【0030】 在一些實施例中，化合物為式IVd化合物：



IVd

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 在一些實施例中，式I：



I

中之星號碳為對掌性碳且該化合物或該鹽為(S)-鏡像異構物。

【0032】在一些實施例中，化合物為2012年8月31日申請之美國專利申請案第13/601,349號(美國專利公開案第2013/0059835號)中所述者，該專利申請案以全文引用的方式併入本文中。

【0033】在一些實施例中，方法為一種治療特發性血小板減少性紫癜(或特發性免疫血小板減少性紫癜)(ITP)之方法。在一些實施例中，ITP為復發ITP。在一些實施例中，ITP為難治性ITP。

【0034】在一些實施例中，方法為一種治療自體免疫性溶血性貧血(AIHA)之方法。

【0035】在一些實施例中，方法為一種治療血管炎之方法。在一些實施例中，血管炎為白塞氏病(Behçet's disease)、柯根氏症候群(Cogan's syndrome)、巨細胞性動脈炎、風濕性多肌痛(PMR)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、伯格氏病(Buerger's disease)(閉塞性血栓血管炎)、中樞神經系統血管炎、川崎病(Kawasaki disease)、多發性結節性動脈炎、車格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、混合冷球蛋白血症血管炎(原發性或C型肝炎病毒(HCV)誘發)、亨諾克-許蘭紫癜(Henoch-Schönlein purpura，HSP)、過敏性血管炎、顯微鏡下多血管炎(microscopic polyangiitis)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)或抗嗜中性球細胞質抗體相關(ANCA)全身性血管炎

(AASV)。在一些實施例中，方法為一種治療腎炎之方法。

【0036】在一些實施例中，治療非霍奇金淋巴瘤(NHL)之方法係針對復發或難治性NHL或復發性濾泡NHL。

【0037】在一些實施例中，本申請案提供一種治療患者之侵襲性淋巴瘤(例如生髮中心B細胞樣(GCB)或活化B細胞樣(ABC)淋巴瘤)之方法，其包括向該患者投與治療量之本文所述之任何化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0038】在一些實施例中，本申請案提供一種治療患者之急性骨髓性白血病之方法，其包括向該患者投與治療量之本文所述之任何化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0039】在一些實施例中，本申請案提供一種治療患者之伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)之方法，其包括向該患者投與治療量之本文所述之任何化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0040】應瞭解，為明確起見在各別實施例之上下文中描述的本發明之某些特徵亦可於單一實施例中組合提供。反之，為簡潔起見在單一實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可單獨或以任何適合子組合提供。

【0041】在本說明書中之各處，描述二價連接取代基。明確意欲各二價連接取代基包括連接取代基之正向及反向形式兩者。舉例而言，$-NR(CR'R'')_n-$包括$-NR(CR'R'')_n-$與$-(CR'R'')_nNR-$兩者。當結構明確需要連接基團時，針對彼基團列出之馬庫西(Markush)變數應理解為連接基團。

【0042】術語「n員」(其中n為整數)通常描述某一部分中之成環原子數，其中成環原子數為n。舉例而言，哌啶基為6員雜環烷基環之

一實例，吡唑基為5員雜芳基環之一實例，吡啶基為6員雜芳基環之一實例，且1,2,3,4-四氫-萘為10員環烷基之一實例。

【0043】如本文所用，片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。如本文所用，術語「經取代」意謂氫原子經移除且置換為取代基。應瞭解既定原子上之取代受原子價限制。

【0044】在整篇定義中，術語「C_{n-m}」指示包括端點之範圍，其中n及m為整數且指示碳數目。實例包括C_{1-4}、C_{1-6}及其類似情形。

【0045】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}烷基」係指可為直鏈或分支鏈之具有n至m個碳原子的飽和烴基團。在一些實施例中，烷基含有1至6個碳原子、1至4個碳原子、1至3個碳原子、或1至2個碳原子。烷基部分之實例包括(但不限於)化學基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基；高碳數同系物，諸如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團。

【0046】如本文所用，「C_{n-m}烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有n至m個碳之烷基。在一些實施例中，烯基部分含有2至6、2至4、或2至3個碳原子。示範性烯基包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【0047】如本文所用，「C_{n-m}炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵且具有n至m個碳之烷基。示範性炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。在一些實施例中，炔基部分含有2至6、2至4、或2至3個碳原子。

【0048】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「伸烷基」係指二價烷基連接基團。伸烷基之實例包括(但不限於)乙-1,2-二

基、丙-1,3-二基、丙-1,2-二基、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、丁-1,2-二基、2-甲基-丙-1,3-二基及其類似基團。

【0049】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}烷氧基」係指式-O-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳。示範性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、第三丁氧基及其類似基團。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0050】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0051】如本文所用，術語「C_{n-m}烷氧基羰基」係指式-C(O)O-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0052】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基羰基」係指式-C(O)-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0053】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基羰基胺基」係指式-NHC(O)-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0054】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2$-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0055】如本文所用，術語「胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2NH_2$之基團。

【0056】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2NH$(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0057】如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基磺醯基」係指式-$S(O)_2N$(烷基)$_2$之基團，其中各烷基獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0058】如本文所用，術語「胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2NH_2$之基團。

【0059】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2NH$(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0060】如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基磺醯基胺基」係指式-$NHS(O)_2N$(烷基)$_2$之基團，其中各烷基獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0061】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「胺基羰基胺基」係指式-$NHC(O)NH_2$之基團。

【0062】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺基羰基胺基」係指式-$NHC(O)NH$(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0063】如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基羰基胺基」係指式-$NHC(O)N$(烷基)$_2$之基團，其中各烷基獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0064】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基胺甲醯基」係指式-C(O)-

NH(烷基)之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0065】如本文所用，術語「硫基」係指式-SH之基團。

【0066】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基硫基」係指式-S-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0067】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基亞磺醯基」係指式-S(O)-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0068】如本文所用，術語「C_{n-m}烷基磺醯基」係指式-$S(O)_2$-烷基之基團，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0069】如本文所用，術語「胺基」係指式-NH_2之基團。

【0070】如本文所用，術語「胺甲醯基」係指式-$C(O)NH_2$之基團。

【0071】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「羰基」係指-C(O)-基團。

【0072】如本文所用，術語「氰基-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-CN之基團。

【0073】如本文所用，術語「HO-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-OH之基團。

【0074】如本文所用，術語「C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基」係指式-(C_{1-3}伸烷基)-O(C_{1-3}烷基)之基團。

【0075】如本文所用，術語「羧基」係指式-C(O)OH之基團。

【0076】如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺基」係指式-N(烷基)$_2$之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0077】如本文所用，術語「二(C_{n-m}烷基)胺甲醯基」係指式-C(O)N(烷基)$_2$之基團，其中兩個烷基各自獨立地具有n至m個碳原子。在一些實施例中，各烷基獨立地具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0078】如本文所用，「鹵基」係指F、Cl、Br或I。在一些實施例中，鹵基為F或Cl。

【0079】如本文所用，「C_{n-m}鹵烷氧基」係指具有n至m個碳原子之式-O-鹵烷基之基團。一示範性鹵烷氧基為OCF_3。在一些實施例中，鹵烷氧基僅經氟化。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0080】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{n-m}鹵烷基」係指具有一個鹵素原子至2s+1個可相同或不同之鹵素原子的烷基，其中「s」為烷基中之碳原子數，其中烷基具有n至m個碳原子。在一些實施例中，鹵烷基僅經氟化(例如「氟烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6、1至4、或1至3個碳原子。

【0081】如本文所用，「環烷基」係指包括環化烷基及/或烯基之非芳族環烴。環烷基可具有3、4、5、6或7個成環碳(C_{3-7})。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基或硫離子基取代。環烷基亦包括亞環烷基。示範性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環已二烯基、環庚三烯基及其類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環烷基之定義中亦包括一或多個芳族環稠合於環烷基環(亦即具有與環烷基環

共用之鍵)之部分，例如環戊烷、環己烷及其類似物之苯并或噻吩基衍生物。

【0082】 如本文所用，「雜芳基」係指具有至少一個選自硫、氧及氮之雜原子環成員之單環芳族雜環。在一些實施例中，雜芳基環具有1、2、3或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基部分中之任何成環N皆可為N-氧化物。在一些實施例中，雜芳基具有5-6個環原子及1或2個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員。在一些實施例中，雜芳基為5員或6員雜芳基環。

【0083】 5員雜芳基環為具有含5個環原子之環之雜芳基，其中一或多個(例如1、2或3個)環原子獨立地選自N、O及S。示範性5員環雜芳基為噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

【0084】 6員雜芳基環為具有含6個環原子之環之雜芳基，其中一或多個(例如1、2或3個)環原子獨立地選自N、O及S。示範性6員環雜芳基為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基及噠嗪基。

【0085】 如本文所用，「雜環烷基」係指具有一或多個選自O、N或S之成環雜原子之非芳族單環雜環。雜環烷基中包括單環4、5、6及7員雜環烷基。示範性雜環烷基包括吡咯啶-2-酮、1,3-異噁唑啶-2-酮、哌嗪基、四氫哌嗪、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、N-嗎啉基、硫代N-嗎啉基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、哌啶基、吡咯啶基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、噻唑啶基、咪唑啶基、氮雜環庚烷基、3-側氧基-嗎啉-6-基、2-側氧基-吡咯啶-4-

基、2-側氧基-噁唑啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-5-基及其類似基團。雜環烷基之成環碳原子及雜原子可視情況經側氧基或硫離子基(例如C(O)、S(O)、C(S)或$S(O)_2$等)取代。雜環烷基可經由成環碳原子或成環雜原子連接。在一些實施例中，雜環烷基含有0至3個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基含有0至2個雙鍵。在一些實施例中，雜環烷基具有4-7或4-6個環原子及1或2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子且具有一或多個氧化環成員。

【0086】在某些場合，定義或實施例係指特定環(例如氮雜環丁烷環、吡啶環等)。除非另外指示，否則此等環可經由任何環成員連接，其限制條件為不超過原子之原子價。舉例而言，氮雜環丁烷環可在任何環位置處連接，而氮雜環丁烷-3-基環在3-位置處連接。

【0087】本文所述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立體中心)。除非另外指示，否則意指所有立體異構物，諸如鏡像異構物及非鏡像異構物。含有經不對稱取代之碳原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。如何自非光學活性起始物質製備光學活性形式之方法在此項技術中為已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N雙鍵及其類似物之許多幾何異構物亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此等穩定異構物皆涵蓋在本發明中。描述本發明化合物之順式及反式幾何異構物且其可以異構物之混合物形式或以分離異構形式分離。

【0088】在一些實施例中，化合物具有*(R)*-組態。在一些實施例中，化合物具有*(S)*-組態。

【0089】可藉由此項技術中已知之眾多方法中之任一者對化合物之外消旋混合物進行解析。一示範性方法包括使用為光學活性成鹽有

機酸之對掌性解析酸進行分段再結晶。適用於分段再結晶方法之解析劑為例如光學活性酸，諸如D型及L型酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸(mandelic acid)、蘋果酸、乳酸或各種光學活性樟腦磺酸，諸如β-樟腦磺酸。適於分段結晶方法之其他解析劑包括α-甲基苯甲基胺之立體異構純形式(例如*S*及*R*形式或非對映異構純形式)、2-苯基甘胺醇、去甲麻黃鹼(norephedrine)、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。

【0090】亦可藉由在裝填有光學活性解析劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶離來對外消旋混合物進行解析。適合溶離溶劑組成可由熟習此項技術者確定。

【0091】本文所述之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式由單鍵與相鄰雙鍵交換並伴隨質子遷移而產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構物，其為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。示範性質子轉移互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對、及質子可佔據雜環系統之兩個或兩個以上位置之環形式，例如1H-咪唑及3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及4H-1,2,4-三唑、1H-異吲哚及2H-異吲哚、及1H-吡唑及2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定為一種形式。

【0092】本文所述之化合物亦可包括中間物或最終化合物中存在之原子之所有同位素。同位素包括原子序數相同但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氚及氘。

【0093】如本文所用之術語「化合物」意謂包括所述結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。除非另外規定，否

則由名稱或結構鑒別為一種特定互變異構形式之本文化合物意欲包括其他互變異構形式。

【0094】所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽可連同諸如水及溶劑之其他物質一起存在(例如水合物及溶劑合物)或可分離。

【0095】在一些實施例中，本文所述之化合物或其鹽實質上經分離。「實質上經分離」意謂化合物自其形成或偵測時所處之環境至少部分或實質上分離。部分分離可包括例如本文所述之化合物增濃之組合物。實質上分離可包括含有至少約50重量%、至少約60重量%、至少約70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約97重量%或至少約99重量%的本文所述之化合物或其鹽之組合物。分離化合物及其鹽之方法在此項技術中為常規的。

【0096】片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應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、物質、組合物及/或劑型。

【0097】如本文所用之表述「環境溫度」及「室溫」或「rt」為此項技術中所瞭解，且通常指溫度(例如反應溫度)大約為進行反應所處之空間之溫度，例如約20°C至約30°C之溫度。

【0098】本發明亦包括本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由使現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而經改質。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括母體化合物的例如自無毒無機

酸或有機酸形成之習知無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之遊離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水或有機溶劑或兩者之混合物中反應來製備；一般而言，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)之非水性介質較佳。適合鹽之清單見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418頁及*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)中，其各自以全文引用的方式併入本文中。

方法

【0099】本文所述之化合物可調節包括例如磷酸肌醇3-激酶(PI3K)在內之各種激酶中之一或多種的活性。術語「調節」欲指能夠增加或降低PI3K家族之一或多個成員之活性。因此，本文所述之化合物可用於藉由使PI3K與任一或多種本文所述之化合物或組合物接觸來調節該PI3K之方法中。在一些實施例中，本發明化合物可充當一或多種PI3K之抑制劑。在其他實施例中，本文所述之化合物可用於藉由投與調節量之本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽來調節需要調節受體之個體的PI3K活性。在一些實施例中，調節為抑制。

【0100】鑒於癌細胞生長及存活受多個信號傳導路徑影響，所以本發明適用於治療特徵在於藥物抗性激酶突變體之疾病病況。此外，對活性受其調節之激酶展現不同偏好性之不同激酶抑制劑可組合使用。此方法可證明藉由靶向多個信號傳導路徑來高效治療疾病病況、降低細胞中出現藥物抗性之可能性、且降低疾病治療劑之毒性。

【0101】本發明化合物結合及/或調節(例如抑制)之激酶包括

PI3K家族之任何成員。在一些實施例中，PI3K為PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ或PI3Kδ。在一些實施例中，PI3K為PI3Kγ或PI3Kδ。在一些實施例中，PI3K為PI3Kγ。在一些實施例中，PI3K為PI3Kδ。在一些實施例中，PI3K包括突變。突變可為一個胺基酸被置換成另一胺基酸，或缺失一或多個胺基酸。在此等實施例中，突變可存在於PI3K之激酶域中。

【0102】在一些實施例中，使用一種以上本文所述之化合物來抑制一種激酶(例如PI3Kγ或PI3Kδ)之活性。

【0103】在一些實施例中，使用一種以上本文所述之化合物來抑制一種以上激酶，諸如至少兩種激酶(例如PI3Kγ及PI3Kδ)。

【0104】在一些實施例中，一或多種化合物與另一激酶抑制劑組合用於抑制一種激酶(例如PI3Kγ或PI3Kδ)之活性。

【0105】在一些實施例中，一或多種化合物與另一激酶抑制劑組合用於抑制一種以上激酶(例如PI3Kγ或PI3Kδ)，諸如至少兩種激酶之活性。

【0106】本文所述之化合物可具有選擇性。「選擇性」意謂化合物結合或抑制某一激酶之親和力或效能相較於至少一種其他激酶分別較大。在一些實施例中，本文所述之化合物為對PI3Kγ或PI3Kδ之選擇性超過對PI3Kα及/或PI3Kβ之選擇性的選擇性抑制劑。在一些實施例中，本文所述之化合物為PI3Kδ之選擇性抑制劑(例如超過PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kγ)。在一些實施例中，本文所述之化合物為PI3Kγ之選擇性抑制劑(例如超過PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kδ)。在一些實施例中，選擇性可為至少約2倍、5倍、10倍、至少約20倍、至少約50倍、至少約100倍、至少約200倍、至少約500倍或至少約1000倍。選擇性可藉由

此項技術中之常規方法進行量測。在一些實施例中，選擇性可在各酶之K_m ATP濃度下測試。在一些實施例中，本文所述之化合物之選擇性可藉由與特定PI3K激酶活性相關之細胞分析測定。

【0107】如本文所用，術語「接觸」係指使指定部分在活體外系統或活體內系統中集合在一起。舉例而言，使PI3K與本文所述之化合物「接觸」包括向具有PI3K之個體或患者(諸如人類)投與本發明化合物以及例如將本文所述之化合物引入含有包含PI3K之細胞或經純化製劑之樣品中。

【0108】如本文所用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0109】如本文所用，片語「治療有效量」係指活性化合物或醫藥藥劑的引發由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師在組織、系統、動物、個體或人類中所尋求之生物或醫學反應之量。在一些實施例中，向患者或個體投與之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的劑量為約1 mg至約2 g、約1 mg至約1000 mg、約1 mg至約500 mg、約1 mg至約100 mg、約1 mg至50 mg、或約50 mg至約500 mg。

【0110】如本文所用，術語「治療」係指以下一或多者：(1)預防疾病；例如預防可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示疾病之病理學或症狀之個體的疾病、病狀或病症；(2)抑制疾病；例如抑制正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即遏制病理學及/或症狀之進一步發展)；及(3)改善疾病；例如改善正經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理學或症狀之個體的疾病、病狀或病症(亦即逆轉病理學及/或症狀)，諸如降低疾病之嚴

重性。

組合療法

【0111】一或多種其他醫藥藥劑，諸如化學治療劑、消炎劑、類固醇、免疫抑制劑以及Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK(例如JAK1或JAK2)、c-MET、VEGFR、PDGFR、cKit、IGF-1R、RAF、FAK、Akt mTOR、PIM及AKT (例如AKT1、AKT2或AKT3)激酶抑制劑(諸如WO 2006/056399中所述者)或其他藥劑(諸如治療性抗體)可與本發明化合物組合用於治療PI3K相關性疾病、病症或病狀。一或多種其他醫藥藥劑可同時或依序向患者投與。

【0112】用於組合療法中之示範性抗體包括(但不限於)曲妥珠單抗(Trastuzumab)(例如抗HER2)、雷珠單抗(Ranibizumab)(例如抗VEGF-A)、貝伐單抗(Bevacizumab)(商品名阿伐斯汀(Avastin)，例如抗VEGF)、帕尼單抗(Panitumumab)(例如抗EGFR)、西妥昔單抗(Cetuximab)(例如抗EGFR)、利妥星(Rituxan)(抗CD20)及針對c-MET之抗體。

【0113】一或多種下列藥劑可與本發明化合物組合使用且呈示為非限制性清單：細胞生長抑制劑、順鉑(cisplatin)、小紅莓(doxorubicin)、泰索帝(taxotere)、泰素(taxol)、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、開普拓(camptostar)、拓撲替康(topotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、埃博黴素(epothilones)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、甲胺蝶呤(methoxtrexate)、替莫唑胺(temozolomide)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、易瑞沙(Iressa)、塔西瓦(Tarceva)、針對EGFR之抗體、

Gleevec™、甘樂能(intron)、阿糖胞苷(ara-C)、阿黴素(adriamycin)、癌得星(cytoxan)、吉西他濱(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(Uracil mustard)、氮芥(Chlormethine)、異環磷醯胺(Ifosfamide)、美法侖(Melphalan)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、哌泊溴烷(Pipobroman)、三伸乙基蜜胺(Triethylenemelamine)、三伸乙基硫磷醯胺(Triethylenethiophosphoramine)、白消安(Busulfan)、亞硝脲氮芥(Carmustine)、環己亞硝脲(Lomustine)、鏈脲黴素(Streptozocin)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、氟尿苷(Floxuridine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine)、6-硫鳥嘌呤(6-Thioguanine)、磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、亞葉酸(leucovirin)、ELOXATIN™、噴司他丁(Pentostatine)、長春花鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、博萊黴素(Bleomycin)、放線菌素(Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、小紅莓、表柔比星(Epirubicin)、伊達比星(Idarubicin)、光神黴素(Mithramycin)、去氧柯福黴素(Deoxycoformycin)、絲裂黴素-C(Mitomycin-C)、L-天冬醯胺酶(L-Asparaginase)、替尼泊苷(Teniposide)、17α-乙炔雌二醇(17.alpha.-Ethinylestradiol)、己烯雌酚(Diethylstilbestrol)、睾酮(Testosterone)、潑尼松(Prednisone)、氟羥甲基睾酮(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone propionate)、睾內酯(Testolactone)、乙酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、甲潑尼龍(Methylprednisolone)、甲基睾酮(Methyltestosterone)、潑尼松龍(Prednisolone)、曲安奈德(Triamcinolone)、氯烯雌酚(Chlorotrianisene)、羥孕酮(Hydroxyprogesterone)、胺魯米特(Aminoglutethimide)、雌氮芥

(Estramustine)、乙酸甲羥孕酮(Medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(Toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、羥基脲(Hydroxyurea)、安吖啶(Amsacrine)、丙卡巴肼(Procarbazine)、米托坦(Mitotane)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、左旋咪唑(Levamisole)、諾維本(Navelbene)、阿那曲唑(Anastrazole)、來曲唑(Letrazole)、卡培他濱(Capecitabine)、雷洛昔芬(Reloxafine)、卓洛昔芬(Droloxafine)、六甲蜜胺(Hexamethylmelamine)、阿伐斯汀(Avastin)、赫賽汀(herceptin)、百克沙(Bexxar)、維爾科德(Velcade)、澤瓦林(Zevalin)、曲森洛(Trisenox)、希羅達(Xeloda)、長春瑞濱(Vinorelbine)、卟吩姆(Porfimer)、愛必妥(Erbitux)、脂質體(Liposomal)、噻替派(Thiotepa)、六甲蜜胺(Altretamine)、美法侖(Melphalan)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、來曲唑(Lerozole)、氟維司群(Fulvestrant)、依西美坦(Exemestane)、氟維司群(Fulvestrant)、異環磷醯胺(Ifosfomide)、利妥昔單抗(Rituximab)、C225、坎帕斯(Campath)、氯法拉賓(Clofarabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿非迪黴素(aphidicolon)、利妥星(rituxan)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)、替紮他濱(tezacitabine)、Sml1、氟達拉濱(fludarabine)、噴司他丁(pentostatin)、曲平(triapine)、代多克斯(didox)、曲米多克斯(trimidox)、阿米多克斯(amidox)、3-AP、MDL-101,731、苯達莫司汀(bendamustine)(曲安達(Treanda))、奧法珠單抗(ofatumumab)或GS-1101 (亦稱為CAL-101)。

【0114】示範性化學治療劑包括蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))、沙利度胺(thalidomide)、雷利米德(revlimid)、及DNA

破壞劑，諸如美法侖、小紅莓、環磷醯胺、長春新鹼、依託泊苷、亞硝脲氮芥及其類似物。

【0115】示範性類固醇包括皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)或潑尼松。

【0116】示範性Bcr-Abl抑制劑包括美國專利第5,521,184號、WO 04/005281及美國第60/578,491號中揭示之屬類及種類之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0117】示範性適合Flt-3抑制劑包括如WO 03/037347、WO 03/099771及WO 04/046120中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0118】示範性適合RAF抑制劑包括如WO 00/09495及WO 05/028444中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0119】示範性適合FAK抑制劑包括如WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595及WO 01/014402中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0120】示範性適合mTOR抑制劑包括如WO 2011/025889中揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0121】在一些實施例中，本發明化合物可與一或多種其他激酶抑制劑(包括伊馬替尼(imatinib))組合使用，特定言之用於治療對伊馬替尼或其他激酶抑制劑具有抗性之患者。

【0122】在一些實施例中，本發明化合物可與化學治療劑組合用於治療癌症(諸如多發性骨髓瘤)，且相較於對單獨化學治療劑之反應，可改良治療反應而不加劇其毒性作用。用於治療多發性骨髓瘤之其他醫藥藥劑之實例例如可包括(不限於)美法侖、美法侖加潑尼松

[MP]、小紅莓、地塞米松及維爾科德(Velcade)(硼替佐米)。用於治療多發性骨髓瘤之其他另外藥劑包括Bcr-Abl、Flt-3、RAF及FAK激酶抑制劑。累加或協同效應為組合本發明PI3K抑制劑與另一藥劑之所要結果。此外，多發性骨髓瘤細胞對諸如地塞米松之藥劑之抗性可在用本發明PI3K抑制劑治療後逆轉。藥劑可與本發明化合物組合於單一或連續劑型中，或藥劑可以單獨劑型同時或依序投與。

【0123】在一些實施例中，諸如地塞米松之皮質類固醇與本發明化合物組合投與患者，其中與連續相反，間歇投與地塞米松。

【0124】在一些其他實施例中，本發明化合物與其他治療劑之組合可在骨髓移植或幹細胞移植之前、期間及/或之後投與患者。

醫藥調配物及劑型

【0125】當用作醫藥劑時，本文所述之化合物可以醫藥組合物形式投與。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且視需要局部治療抑或全身性治療及欲治療之區域而定，可藉由多種途徑投與。投藥可為局部(包括經皮、表皮、經眼及投向黏膜，包括鼻內、陰道及直腸傳遞)、經肺(例如藉由吸入或吹入散劑或氣霧劑，包括使用噴霧器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸投藥。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內(例如鞘內或腦室內)投藥。非經腸投藥可呈單一團式劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵達成。用於局部投藥之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏劑、洗劑、乳膏劑、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末狀或油性基質、增稠劑及其類似物可為必需或合乎需要的。

【0126】本發明亦包括含有作為活性成分之本文所述之化合物或

其醫藥學上可接受之鹽，組合以一或多種醫藥學上可接受之載劑(賦形劑)的醫藥組合物。在一些實施例中，組合物適於局部投藥。在製備本發明組合物時，活性成分通常與賦形劑混合、由賦形劑稀釋或封閉在該種載體內呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為充當活性成分之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體物質。因此，組合物可呈錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如多達10重量%活性化合物之軟膏劑、軟質及硬質明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝散劑之形式。

【0127】在製備調配物時，活性化合物可在與其他成分組合之前進行研磨以提供適當粒度。若活性化合物實質上不可溶，則其可研磨成小於200目之粒度。若活性化合物實質上可溶於水，則粒度可藉由研磨調整以使得在調配物中實質上均一分佈，例如約40目。

【0128】可使用已知研磨程序(諸如濕磨)來研磨本文所述之化合物以獲得適於形成錠劑及其他調配物類型之粒度。本文所述之化合物之細粉狀(奈米微粒)製劑可藉由此項技術中已知之方法製備，例如參見國際申請案第WO 2002/000196號。

【0129】適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠(gum acacia)、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃著、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明之組合物可經

調配以在藉由使用此項技術中已知之程序投與患者之後使活性成分快速、持續或延遲釋放。

【0130】組合物可調配成單位劑型，各劑量含有約5 mg至約1000 mg (1 g)、更通常約100 mg至約500 mg活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類受試者及其他哺乳動物之單一劑量之實體個別單元，各單元含有經計算以產生所要治療效果之預定量之活性物質以及適合醫藥賦形劑。

【0131】在一些實施例中，本發明組合物含有約5 mg至約50 mg活性成分。一般技藝人士應瞭解此表示組合物含有約5 mg至約10 mg、約10 mg至約15 mg、約15 mg至約20 mg、約20 mg至約25 mg、約25 mg至約30 mg、約30 mg至約35 mg、約35 mg至約40 mg、約40 mg至約45 mg、或約45 mg至約50 mg活性成分。

【0132】在一些實施例中，本發明組合物含有約50 mg至約500 mg活性成分。一般技藝人士應瞭解此表示組合物含有約50 mg至約100 mg、約100 mg至約150 mg、約150 mg至約200 mg、約200 mg至約250 mg、約250 mg至約300 mg、約350 mg至約400 mg、或約450 mg至約500 mg活性成分。

【0133】在一些實施例中，本發明組合物含有約500 mg至約1000 mg活性成分。一般技藝人士應瞭解此表示組合物含有約500 mg至約550 mg、約550 mg至約600 mg、約600 mg至約650 mg、約650 mg至約700 mg、約700 mg至約750 mg、約750 mg至約800 mg、約800 mg至約850 mg、約850 mg至約900 mg、約900 mg至約950 mg、或約950 mg至約1000 mg活性成分。

【0134】本文所述之化合物之類似劑量可用於本發明之方法及用

途中。

【0135】活性化合物可在廣泛劑量範圍內有效且通常以醫藥有效量投與。然而，應瞭解實際投與之化合物之量將通常由醫師根據相關情形來確定，該等情形包括欲治療之病狀、所選投藥途徑、投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重性及其類似情形。

【0136】對於製備諸如錠劑之固體組合物，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組合物。當稱此等預調配組合物為均質時，活性成分通常均勻分散在整個組合物中以使組合物可易於再分成等效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。此固體預調配物接著再分成含有例如約0.1 mg至約1000 mg本發明活性成分之上述類型之單位劑型。

【0137】本發明之錠劑或丸劑可經包覆包衣或以其他方式混配以提供給予作用延長之優勢之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量組分及外部劑量組分，後者呈位於前者之上之包膜形式。兩種組分可由用於抵抗胃中之崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或延遲釋放之腸溶層分隔開。多種物質可用於此等腸溶層或包衣，此等物質包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠(shellac)、十六醇及乙酸纖維素之物質之混合物。

【0138】可併有本發明之化合物及組合物以便經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、經適合調味之糖漿、水性或油性懸浮液，及具有可食油，諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的經調味之乳液，以及酏劑及類似醫藥媒劑。

【0139】用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性

或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液、及散劑。液體或固體組合物可含有如上所述之醫藥學上可接受之適合賦形劑。在一些實施例中，組合物藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以達成局部或全身性作用。組合物可藉由使用惰性氣體進行霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置呼吸或霧化裝置可連接於面罩(face mask，tent)或間歇式正壓呼吸機。溶液、懸浮液或散劑組合物可經口或經鼻自以適當方式傳遞調配物之裝置投與。

【0140】局部調配物可含有一或多種習知載劑。在一些實施例中，軟膏劑可含有水及一或多種選自例如液體石蠟、聚氧乙烯烷基醚、丙二醇、白凡士林(white Vaseline)及其類似物之疏水性載劑。乳膏劑之載劑組成可基於水與甘油及一或多種其他組分(例如單硬脂酸甘油酯、PEG-單硬脂酸甘油酯及十六基硬脂醇)之組合。可使用異丙醇及水，適當時與其他組分(諸如甘油、羥乙基纖維素及其類似物)組合來調配凝膠劑。在一些實施例中，局部調配物含有至少約0.1重量%、至少約0.25重量%、至少約0.5重量%、至少約1重量%、至少約2重量%或至少約5重量%本文所述之化合物。局部調配物可適當地包裝於例如100 g之管中，該等管視情況連同有治療所選適應症，例如牛皮癬或其他皮膚病狀之說明書。

【0141】投與患者之化合物或組合物之量將視所投與物、投藥目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投藥方式及其類似因素而變化。在治療應用中，組合物可以足以治癒或至少部分遏制疾病及其併發症之症狀的量投與已罹患該疾病之患者。有效劑量將視以下而定：所治療之疾病狀況，以及主治臨床醫師視諸如疾病嚴重性、患者年齡、體重及一般狀況及其類似因素之因素所作的判斷。

【0142】投與患者之組合物可呈上述醫藥組合物形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可包裝用於按原樣使用或可凍乾，其中凍乾製劑在投藥之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之pH值通常將在3與11之間、更佳為5至9且最佳為7至8。應瞭解使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將導致形成醫藥鹽。

【0143】本發明化合物之治療劑量可根據例如治療所欲達成之特定用途、化合物之投與方式、患者之健康及狀況、及處方醫師之判斷而變化。本文所述之化合物在醫藥組合物中之比例或濃度可視許多因素，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投藥途徑而變化。舉例而言，本文所述之化合物可以含有約0.1%至約10% w/v化合物之生理緩衝水溶液形式提供以用於非經腸投藥。一些典型劑量範圍為每日每公斤體重約1 μg至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每日每公斤體重約0.01 mg至約100 mg。劑量可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之配方、及其投藥途徑之變數而定。有效劑量可自由活體外或動物模型測試系統獲得之劑量-反應曲線外推而來。

【0144】本發明之組合物可進一步包括一或多種其他醫藥藥劑，諸如化學治療劑、類固醇、消炎化合物或免疫抑制劑，其實例列於本文中。

套組

【0145】本發明亦包括適用於例如治療或預防PI3K相關性疾病或病症(諸如癌症)之醫藥套組，其包括一或多個含有包含治療有效量之本文所述之化合物之醫藥組合物的容器。此等套組必要時可進一步包括各種習知醫藥套組組分中之一或多種，諸如含一或多種醫藥學上

可接受之載劑之容器、其他容器等，如對熟習此項技術者顯而易知。呈插頁或標籤形式之指示欲投與之組分之量、投藥準則、及/或組分混合準則的說明書亦可包括在套組中。

合成

【0146】本文所述之化合物(包括其鹽)可使用已知有機合成技術製備且可根據眾多可能之合成途徑中之任一者來合成。在一些實施例中，化合物可如2012年8月31日申請之美國專利申請案第13/601,349號中所述加以製備，該專利申請案以全文引用的方式併入本文中。

【0147】製備本文所述之化合物之反應可在可易於由熟習有機合成技術者選擇之適合溶劑中進行。適合溶劑可實質上不與起始物質(反應物)、中間物或產物在進行反應所處之溫度(例如可在溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸騰溫度之範圍內的溫度)下反應。既定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，適於特定反應步驟之溶劑可由熟練技術人員選擇。

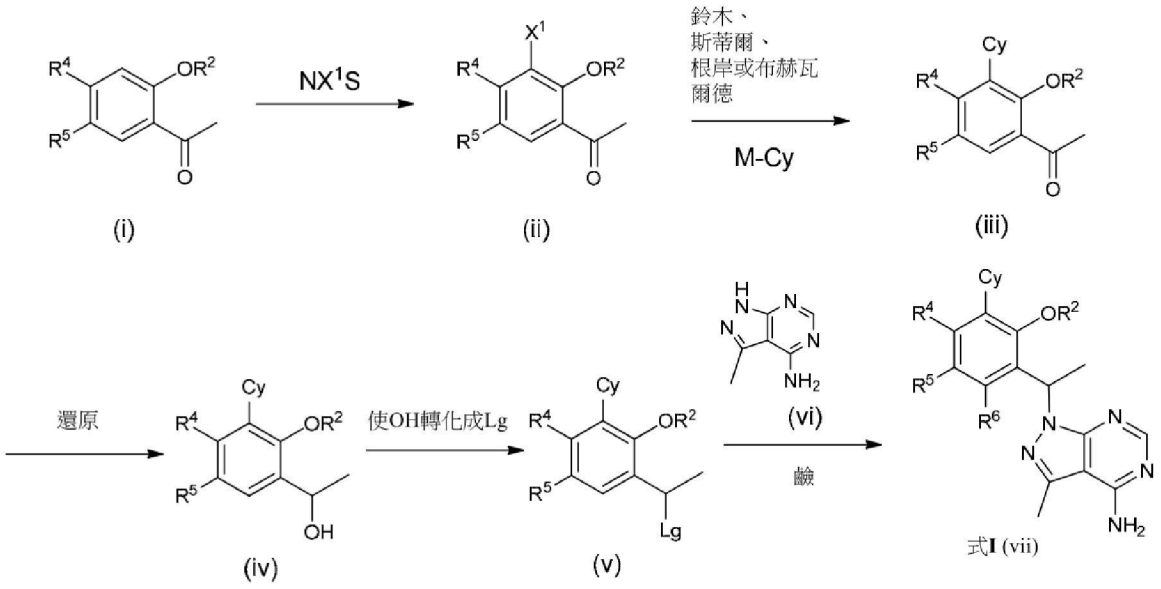
【0148】本文所述之化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及脫除保護。保護及脫除保護之需要及適當保護基之選擇可易於由熟習此項技術者確定。保護基之化學可見於例如T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999)中，該文獻以全文引用的方式併入本文中。

【0149】可根據此項技術中已知之任何適合方法監測反應。舉例而言，產物形成可藉由分光手段，諸如核磁共振光譜法(例如^{1}H或^{13}C)、紅外光譜法、分光光度測定法(例如紫外線-可見光)、質譜；或藉由層析方法，諸如高效液相層析(HPLC)、液相層析-質譜(LCMS)或薄層層析(TLC)進行監測。化合物可由熟習此項技術者利用多種方

法，包括高效液相層析(HPLC)(「*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*」Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Combi. Chem.* **2004**, 6(6), 874-883，其以全文引用的方式併入本文中)及正相矽石層析進行純化。

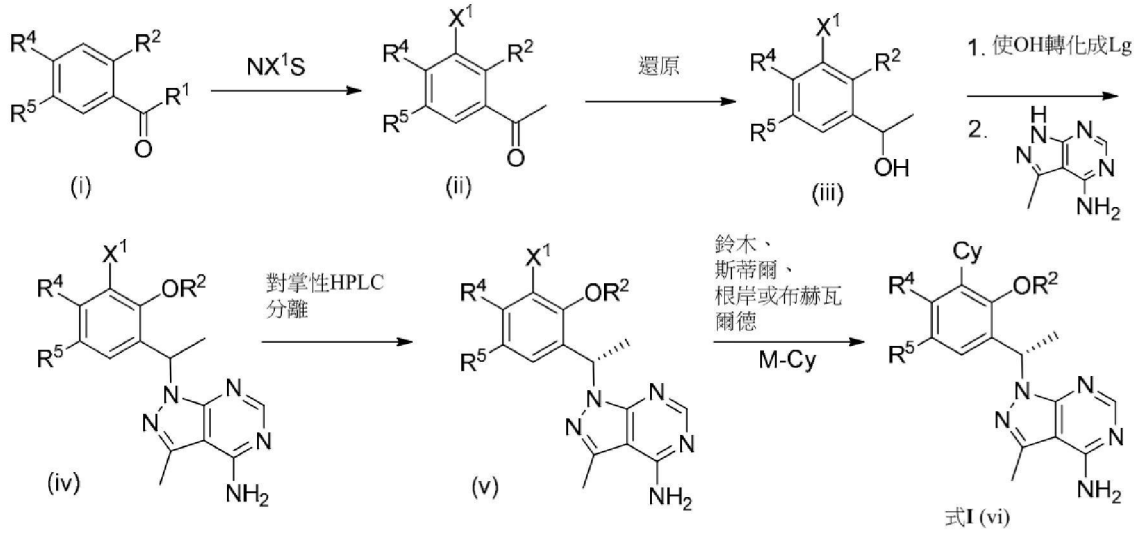
【0150】舉例而言，式I化合物可如流程I中所示來形成。化合物(i)可用*N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺進行鹵化以得到化合物(ii)，其中X^1 = Cl、Br或I。(ii)之鹵基可在標準鈴木(Suzuki)條件或標準斯蒂爾(Stille)條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸(Negishi)條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於Cy-M，其中M為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如Cy-M為Cy-$B(OH)_2$、Cy-$Sn(Bu)_4$或Zn-Cy)，以得到式(iii)衍生物。或者，Cy-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(ii)之偶合係藉由在鹼中或在布赫瓦爾德(Buchwald)條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下加熱而進行以得到酮(iii)。用諸如四氫硼酸鈉之適合試劑還原酮(iii)可提供醇(iv)，其可轉化成攜帶離去基之衍生物(v)(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)。最終，可使化合物(v)與3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺((vi))在鹼性條件(例如NaH或$CsCO_3$或K_2CO_3)下反應以得到式I化合物(vii)。

流程I



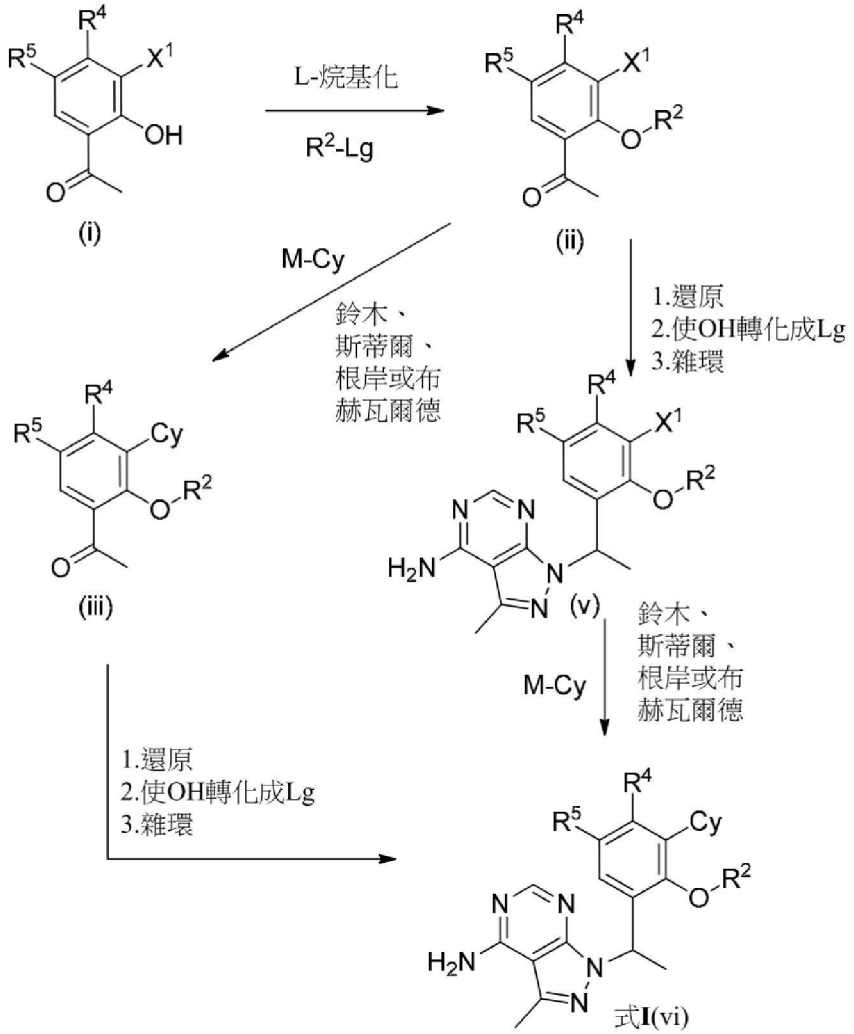
【0151】或者，式I化合物亦可如流程II中所示來形成。酮化合物(i)可用*N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺鹵化以得到化合物(ii)，其中X^1 = Cl、Br或I。酮(ii)可用諸如四氫硼酸鈉之適合試劑還原以得到醇(iii)，其可轉化成攜帶離去基之衍生物(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)且接著與雜環反應以得到雜環衍生物(iv)。化合物(iv)之鏡像異構物可藉由對掌性層析分離以得到雜環化合物(v)之單一鏡像異構物。最終，(v)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於Cy-M，其中M為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如Cy-M為Cy-B(OH)2、Cy-Sn(Bu)4或Zn-Cy)，以得到式I衍生物(vi)。

流程II



【0152】亦可如流程III中所示形成式I化合物。酚(i)可使用光延(Mitsunobu)條件(例如R' OH、DEAD、Ph_3P)或標準烷基化條件(R' -Lg，Lg =離去基)進行烷基化以分別得到醚衍生物(ii)。(ii)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於Cy-M，其中M為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如Cy-M為Cy-B(OH)2、Cy-Sn(Bu)4或Zn-Cy)，以得到式(iii)衍生物。或者，Cy-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，其與化合物(ii)之偶合係藉由在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)-鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下加熱而進行以得到式(iii)化合物。可使用如流程I及II中所示之類似方法轉化酮(iii)以得到式I化合物(iv)。或者，可使用如流程I及II中所示之類似方法轉化鹵基-酮(ii)以得到鹵基中間物(v)。藉由流程I及II中所述之類似方法進行Cy-M與鹵基中間物(v)之鈴木、斯蒂爾、根岸或布赫瓦爾德偶合亦可得到式I化合物(vi)。

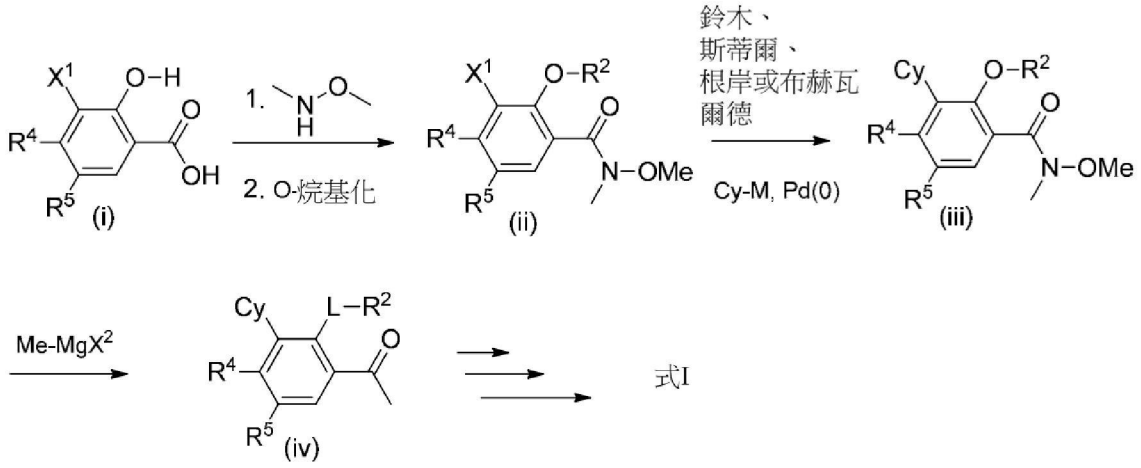
流程III



【0153】可用於流程I、II及III之製程中之酮可如以下流程IV中所示來形成。羧酸(i)可用偶合劑(例如HBTU或HATU)活化且接著與*N,O*-二甲基羥胺反應以得到*N*-甲氧基-*N*-甲基甲醯胺。酚可使用光延條件(例如R^2OH、DEAD、Ph_3P)或標準烷基化條件(R^2-Lg，Lg =離去基)進行烷基化以分別得到醚衍生物(ii)。(ii)之鹵基(X^1為鹵基)可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於Cy-M，其中M為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如Cy-M為Cy-B(OH)2、Cy-Sn(Bu)4或Zn-Cy)，以得到式(iii)衍生物。或者，Cy-M可為環胺(其中

M為H且連接於胺氮)，其與化合物(ii)之偶合係藉由在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下加熱而進行以得到醯胺(iii)。化合物(iii)與式Me-MgX^2(X^2 =鹵基)之格里納試劑(Grignard reagent)的反應可得到酮(iv)。可使用如流程I、II及III中所示之類似方法轉化酮(iv)以得到式I化合物。

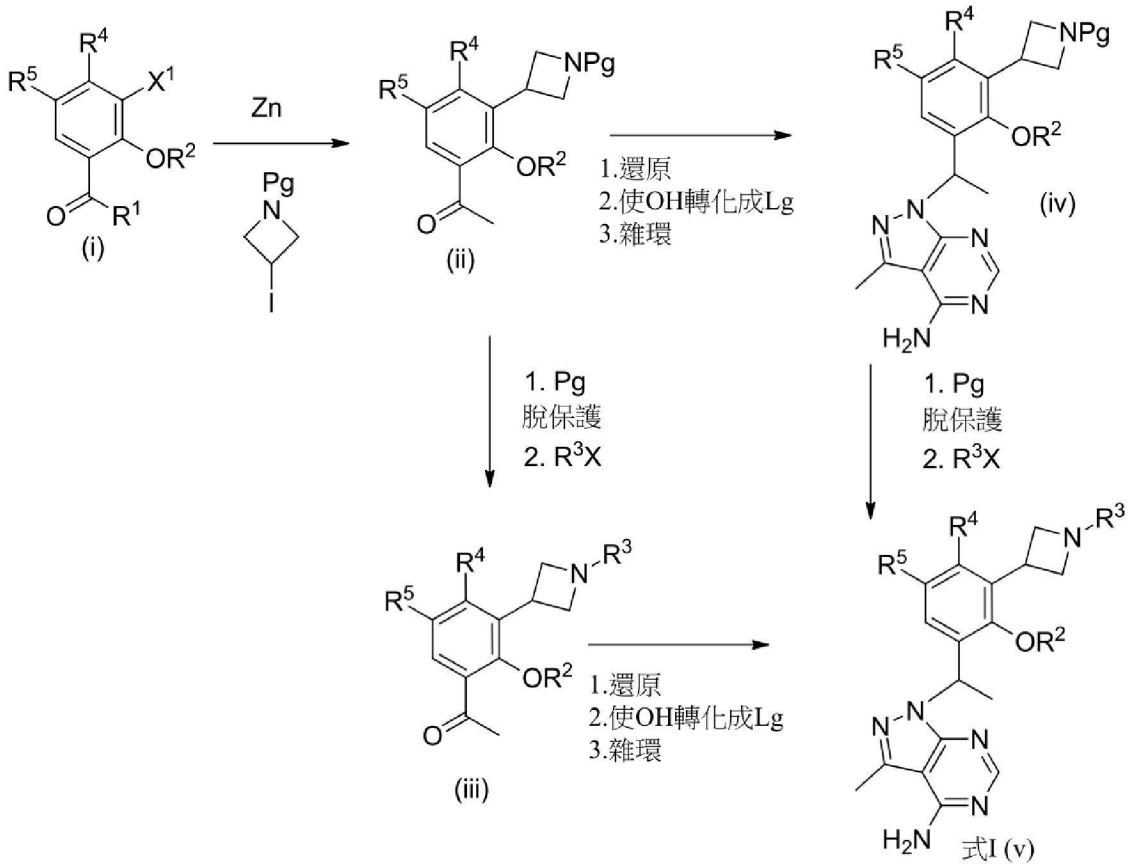
流程IV



【0154】 可用於流程I、II及III之製程中之酮亦可如以下流程V中所示來形成。(i)之鹵基(例如X^1 = I)可在標準克內歇爾(Knochel)/根岸條件(例如在諸如三-(2-呋喃基)膦及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)之鈀(0)催化劑以及1,2-二溴乙烷及氯三甲基矽烷存在下)下偶合於鋅試劑Cy-Zn(例如3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯及Zn粉)以得到式(ii)衍生物。氮雜環丁烷(ii)可脫除保護(例如Pg = Boc，使用TFA)且接著在烷基化、醯化或還原性胺化(例如R^3X(諸如R^3-Br、R^3COCl、R^3-SO_2Cl、R^3N=C=O或R^3CHO)及還原劑)條件下反應以得到酮衍生物(iii)，其可藉由流程I、II及III中所示之類似方法轉化成式I化合物(v)。或者，酮(ii)可用適合試劑($NaBH_4$或科里氏(Corey's)對掌性CBS催化劑以主要

得到醇之一種異構物)還原，所得醇可轉化成離去基(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)且接著使氯基或甲磺酸酯基與適當雜環(例如類似於流程I、II及III中所示之方法)反應以得到式(iv)衍生物。胺上之保護基可在標準條件下移除且接著在烷基化、醯化或還原性胺化條件(例如R^3X(諸如R^3-Br、R^3COCl、R^3-SO_2Cl、$R^3N=C=O$或R^3CHO)及還原劑)下反應以得到式I化合物(v)。

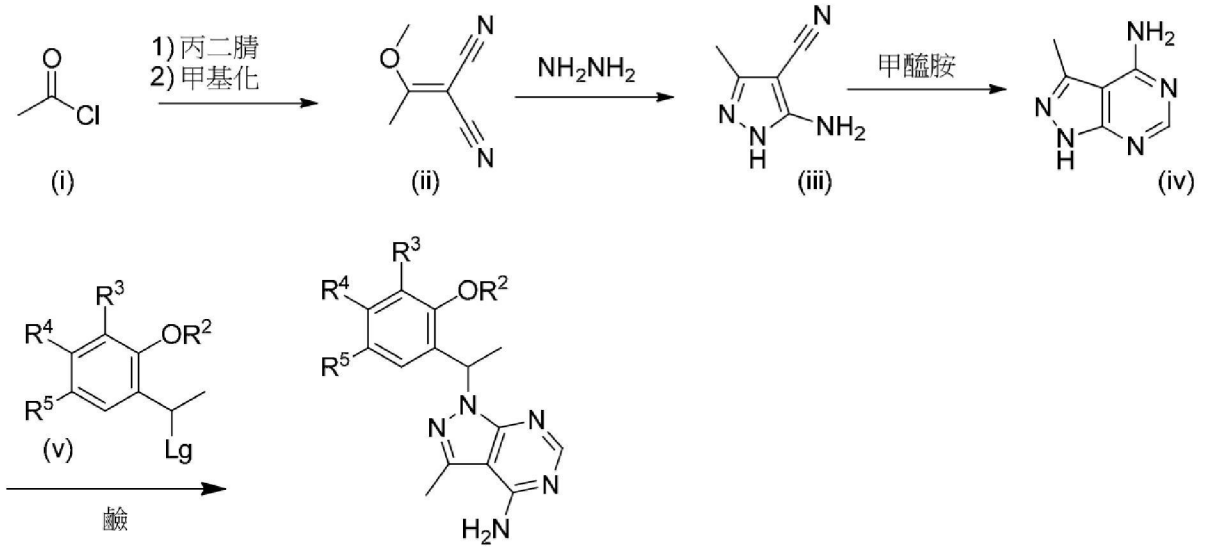
流程V



【0155】 式I化合物可如流程VI中所說明自酸氯化物化合物(i)合成。酸氯化物(i)與丙二腈在諸如氫化鈉之鹼存在下進行縮合可得到二氰基烯醇中間物，其可用諸如硫酸二甲酯之適當試劑在諸如碳酸氫鈉之適當鹼存在下加以*O*-甲基化以產生烯醇醚(ii)。烯醇醚(ii)與二鹽酸肼在諸如三乙胺之適合鹼存在下反應可得到吡唑化合物(iii)。可接著

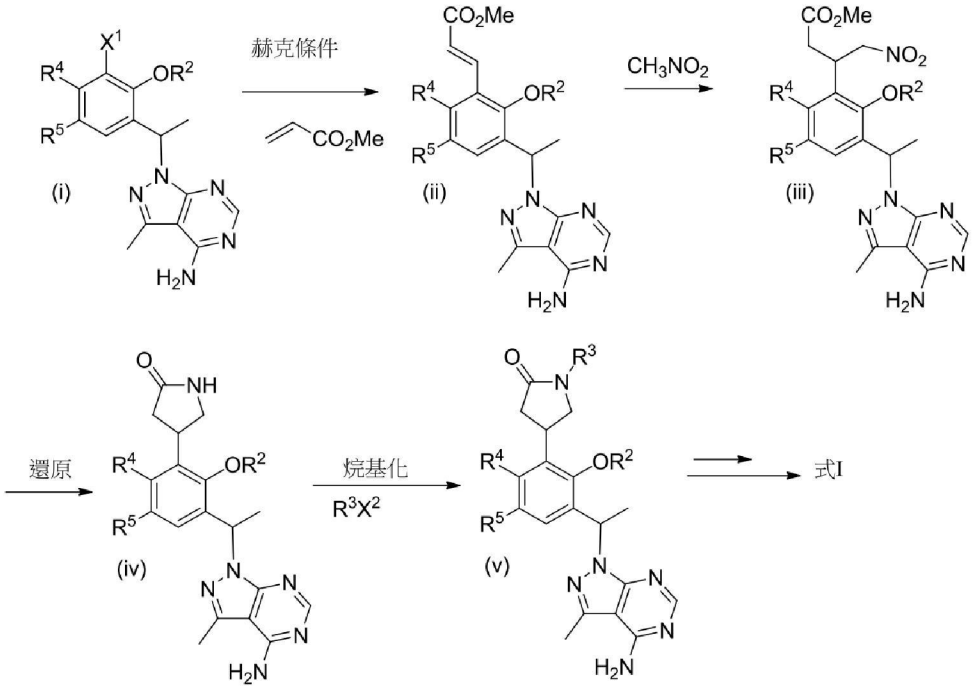
使吡唑化合物(iii)與甲醯胺反應以得到吡唑并嘧啶(iv)。最終，可使化合物(iv)與攜帶離去基團之適當化合物(v)在鹼性條件下反應以得到式I化合物(vi)。

流程VI



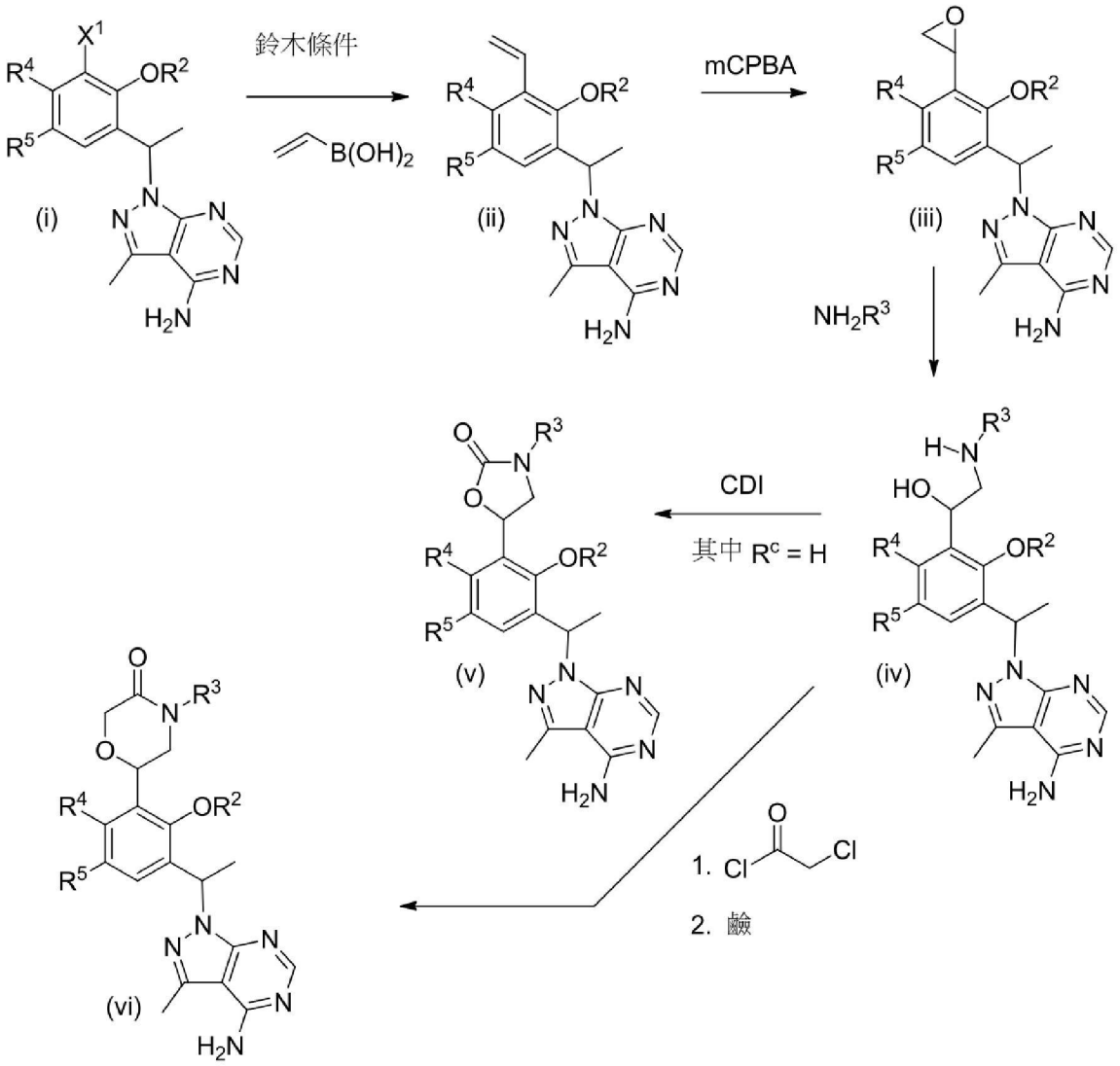
【0156】 式I化合物亦可如流程VII中所示來形成。(i)之鹵基X^1可在標準赫克(Heck)條件(例如在諸如乙酸鈀之鈀(II)催化劑存在下)下偶合於烯(例如丙烯酸酯或丙烯醯胺)以得到式(ii)烯。烯(ii)與硝基甲烷在DBU存在下反應可得到硝基衍生物(iii)，其可在標準條件(例如$NiCl_2/NaBH_4$)下還原以得到遊離胺，其環化以形成內醯胺(iv)。內醯胺可在標準條件(例如R^3-X^2，其中X^2 =鹵基，在諸如TEA或NaH之鹼存在下)下進行烷基化以得到*N*-烷基-內醯胺(v)。式(v)化合物及由用諸如$LiAlH_4$之適合還原劑還原內醯胺(v)獲得之吡咯啶可使用流程I、II及III中所述之條件轉化成式I化合物。

流程VII



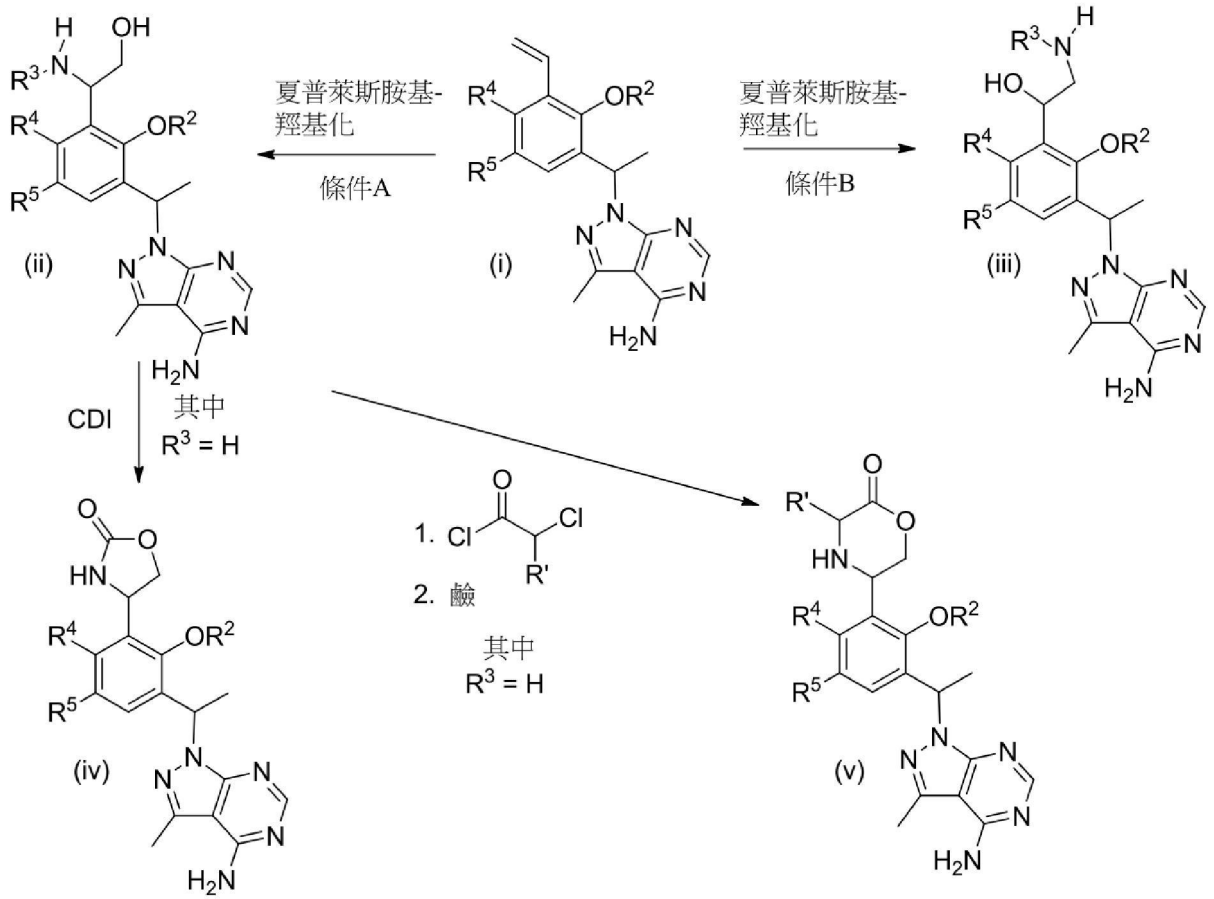
【0157】 式I化合物亦可如流程VIII中所示來形成。(i)之鹵基X^1可在標準鈴木條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於烯硼酸或酯以得到式(ii)烯。用*m*CPBA使烯(ii)環氧化可得到環氧化物(iii)，其可與二級胺或一級胺(胺=NH_2R^3)反應以得到式(iv)胺基化合物。二級胺或三級胺衍生物(iv)可進一步與羰基二咪唑或光氣反應以形成噁唑啶酮(v)或與乙醯基-鹵化物(例如在諸如TEA之鹼存在下氯-乙醯氯)反應以得到*N*-醯基衍生物，其可在用鹼(例如NaH)處理後轉化成嗎啉酮衍生物(vi)。可使用標準條件(例如用THP基團保護之化合物可用諸如TFA或HCl之酸處理)脫除式(iv、v及vi)化合物之保護基以得到式I化合物。

流程VIII



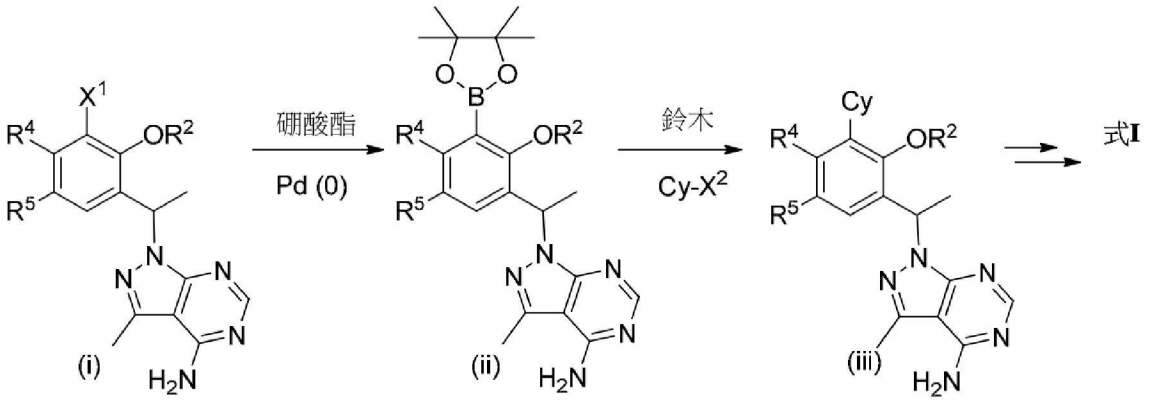
【0158】 式I化合物亦可如流程IX中所示來形成。式(i)烯在適合條件(A或B，如*JACS*, 2001, 123(9), 1862-1871及*J. Org. Chem*, 2011, 76, 358-372中所述)下的夏普萊斯(Sharpless)胺基-羥基化可得到胺基-羥基異構物(ii)或(iii)。可使化合物(ii)及(iii)與羰基二咪唑或光氣反應以形成噁唑啶酮(iv)或與乙醯基-鹵化物(例如在諸如TEA之鹼存在下氯-乙醯氯)反應以得到*N*-醯基衍生物，其可在用鹼(例如NaH)處理後轉化成嗎啉酮衍生物(v)。替代性胺基-羥基異構物(iii)可如流程XV中所示轉化成噁唑啶酮及嗎啉酮衍生物。

流程IX



【0159】 式I化合物可如流程X中所示來合成。(i)之鹵基(例如X^1 = Cl、Br、I)可在標準條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下頻哪醇硼酸酯)下轉化成硼酸酯(ii)。可使硼酸酯(ii)與芳基鹵化物或雜芳基鹵化物(例如R^3-X^2)在鈴木條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及諸如Na_2CO_3之鹼存在下)下反應以得到式(iii)。可使用流程I、II或III中所述之反應條件使式(iii)轉化成式I。

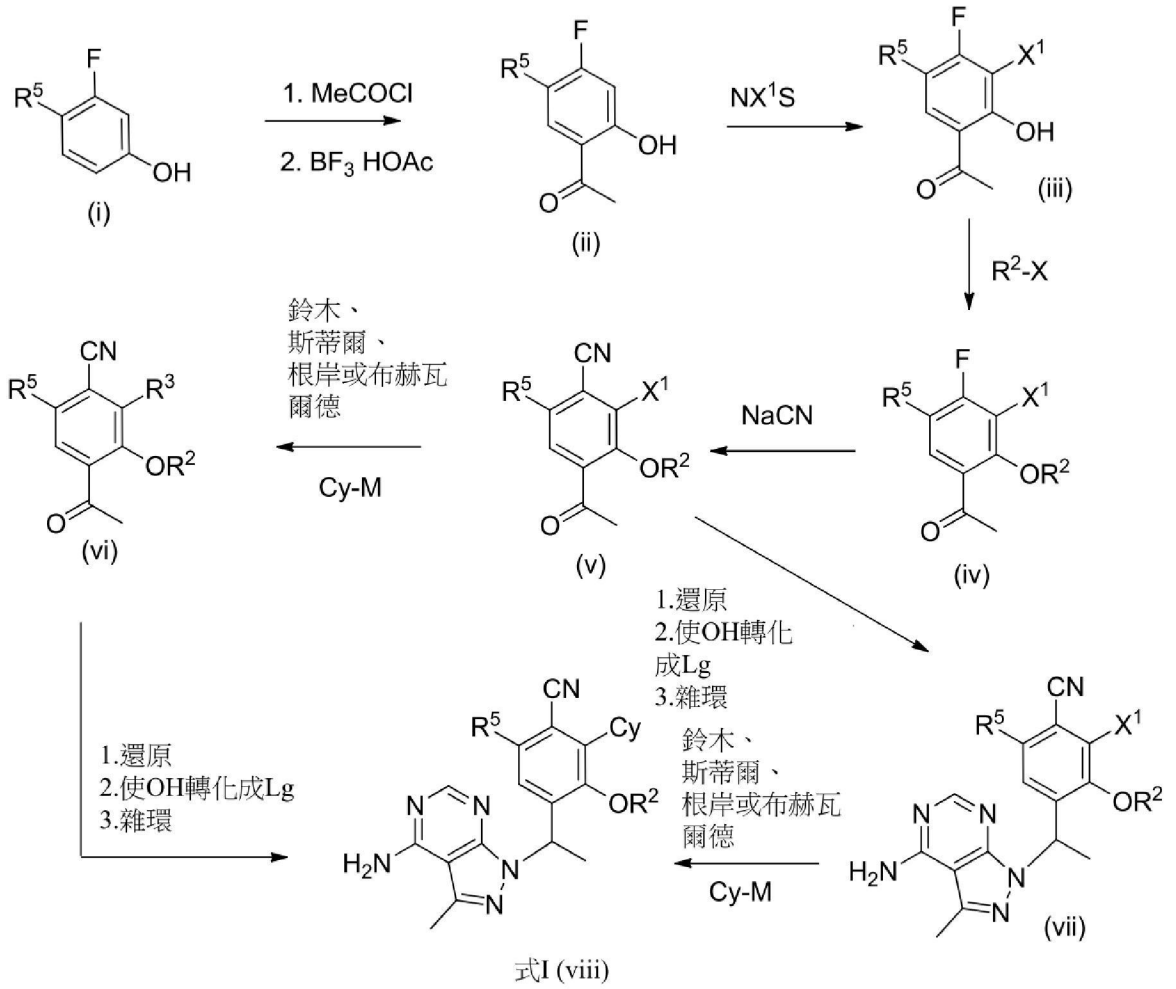
流程X



【0160】 可如流程XI中所示形成式I化合物，其中R^4 = F或CN。化合物(i)可用適合醯化試劑(例如Me-COCl)醯化以形成酯，其可在路易斯(Lewis)酸條件(例如BF_3/HOAc錯合物)下重排以得到酮(ii)。酮(ii)可用*N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺鹵化以得到酚(iii)，其中X^1 = Cl、Br或I。化合物(iii)可進行烷基化(例如R^2-X及鹼，諸如NaH或Na_2CO_3；或在光延條件下)以得到醚(iv)。可置換(例如用NaCN或KCN置換)(iv)之氟基以得到氰基衍生物(v)。(v)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)或標準根岸條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑存在下)下偶合於Cy-M，其中M為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如Cy-M為Cy-B(OH)2、Cy-Sn(Bu)4或Zn-Cy)，以得到式(vi)衍生物。或者，Cy-M可為環胺(其中M為H且連接於胺氮)，且藉由在鹼中或在布赫瓦爾德條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如烷氧化物鹼)存在下)下加熱而偶合於化合物(v)以得到酮(vi)。用諸如四氫硼酸鈉或科里CBS試劑之適合試劑還原酮(vi)可提供醇，其可轉化成攜帶離去基之衍生物(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)且接著與3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺在

鹼性條件(例如NaH或$CsCO_3$或K_2CO_3)下反應以得到式I化合物(viii)。或者，可顛倒最後兩步以使得酮(v)可還原以得到醇，其轉化成離去基且首先用雜環置換並接著進行鈴木、斯蒂爾、根岸或布赫瓦爾德偶合以得到式I化合物(viii)。亦可藉由去除流程XI中之氰化步驟來使氟基衍生物(iv)轉化成式I化合物。

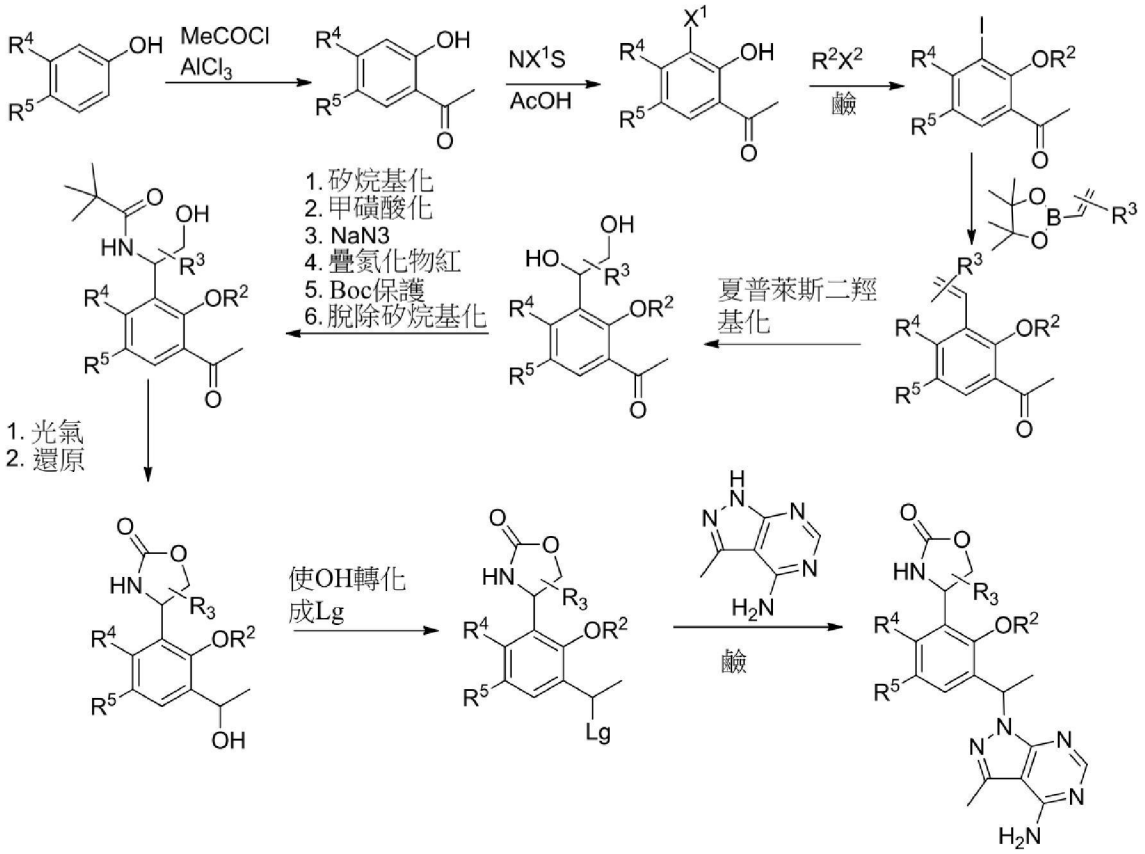
流程XI



【0161】 式I化合物亦可如流程XII中所示來形成。化合物(i)可用適合醯化試劑(例如Me-COCl)醯化以形成酯，其可在路易斯酸條件(例如$AlCl_3$或BF_3/HOAc錯合物)下重排以得到酮(ii)。使用NX^1S(例如NX^1S = *N*-氯丁二醯胺、*N*-溴丁二醯胺或*N*-碘丁二醯胺)使酮(ii)鹵化可得到化合物(iii)，其中X^1 = Cl、Br或I。可使用標準條件(例如無機鹼

(諸如K_2CO_3)及烷基鹵化物(諸如Et-I))使酚轉化成醚(iv)。(iv)之鹵基可在標準鈴木條件或標準斯蒂爾條件(例如在諸如肆(三苯膦)鈀(0)之鈀(0)催化劑及鹼(例如碳酸氫鹽或碳酸鹽鹼)存在下)下偶合於R^3-M，其中M為硼酸、硼酸酯或經適當取代之金屬(例如R^3-M為R^3-$B(OH)_2$、R^3-$Sn(Bu)_4$或Zn-R^3且R^3為經取代或未經取代之烯烴，諸如乙烯基)，以得到式(v)衍生物。可接著使用夏普萊斯條件使烯二羥基化以得到二醇(vi)。可使用標準夏普萊斯不對稱二羥基化方法達成二級醇之一種鏡像異構物的增強。二級醇可經由6步製程(例如一級醇之矽烷基保護(例如TBS-Cl及DIEA)、二級醇之甲磺酸化、用NaN_3置換甲磺酸酯、用Ph_3P還原疊氮化物、所得一級胺之Boc保護及接著用TBAF脫除一級醇上之矽烷基保護基)轉化成經N-Boc保護之胺以得到胺基-醇(vii)。可藉由用光氣處理使胺基-醇(vii)轉化成噁唑啶酮且隨後用諸如四氫硼酸鈉或硼氫化鈉之適合試劑還原酮可提供醇(viii)，其可轉化成攜帶離去基之衍生物(ix)(例如Lg為經由與三聚氯化氰反應所得之氯基或經由與甲烷磺酸酐反應所得之甲磺酸酯基)。最終，可使化合物(ix)與適當雜環(x)(例如3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺或4-胺基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-5(8*H*)-酮)在鹼性條件(例如NaH或Cs_2CO_3或K_2CO_3)下反應以得到式I化合物(xi)。

流程XII



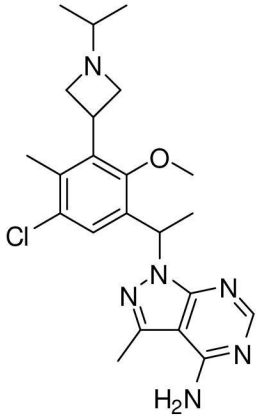
【0162】本發明將藉由特定實例之方式更詳細描述。下列實例係出於說明目的而提供，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於認識到可進行改變或修改以產生基本上相同結果之多種非關鍵參數。已根據至少一種本文所述之分析發現實例之化合物為PI3K抑制劑。

實例

【0163】除非另外規定，否則含有一或多個對掌性中心之以下實例化合物係以外消旋物形式或以異構混合物形式獲得。任何以下產物之所指示之鹽化學計量僅意欲指示可能之化學計量，且不應解釋為排除可能以其他化學計量形成鹽。縮寫「h」及「min」分別指小時及分鐘。

實例1. 1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯

基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

步驟1. 1-(5-氯-2-羥基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮

【0164】 向1-(5-氯-2-羥基-4-甲基苯基)乙酮(來自Oakwood，50.0 g，271 mmol)於乙酸(300 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-碘丁二醯亞胺(73.1 g，325 mmol)且在加熱包上歷經3.5小時在60~80℃之間攪拌所得混合物，接著冷卻至室溫並攪拌隔夜。分數份添加水(500 mL)至混合物中，此舉導致形成深色固體。在攪拌10分鐘之後，在另外用水洗滌下過濾固體。在真空下乾燥淺棕色至深棕色固體4小時，接著歷經週末風乾得到81.3 g(97%)所要產物。$C_9H_9ClIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 310.9；實驗值：311.0。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 13.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H) ppm。

步驟2. 1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮

【0165】 添加碳酸鉀(72.4 g，524 mmol)至1-(5-氯-2-羥基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮(81.3 g，262 mmol)及碘代甲烷(19.6 mL，314 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(250 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌混合物4小時。添加水(500 mL)且攪拌15分鐘。過濾深色固體且在真空中乾燥得到42.3 g所要產物。濾液用EtOAc(4×)萃取。合併之濾液用水(2×)及鹽

水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。在真空中乾燥固體再得到37.2 g所要產物。產物不經進一步純化即使用。$C_{10}H_{11}ClIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 324.9；實驗值：325.0。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm。

步驟3. 3-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0166】將鋅(1.71 g，26.2 mmol)懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺(45.0 mL)中且添加1,2-二溴乙烷(210 μL，2.5 mmol)。在60℃下加熱混合物10分鐘且接著冷卻至室溫。添加氯三甲基矽烷(330 μL，2.6 mmol)且在60℃下攪拌10分鐘並冷卻至室溫。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自Oakwood，6.25 g，22.1 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中之溶液且在室溫下攪拌混合物1小時。依序添加1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(5.00 g，15.4 mmol)、三-(2-呋喃基)膦(358 mg，1.54 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.70 g，0.77 mmol)且使反應混合物升溫至70℃並攪拌隔夜。冷卻混合物至室溫且於乙酸乙酯(EtOAc)與飽和NH_4Cl溶液之間分配。分離各層且水層進一步用EtOAc(2×)萃取。合併之有機物用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。殘餘物在矽膠上用含0-30% EtOAc之己烷溶離純化得到3.0 g(55%)呈橙色固體狀之所要產物。$C_{18}H_{24}ClNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 376.1；實驗值：376.0。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 (s, 1H), 4.32, (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm。

步驟4. 3-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0167】 向在0℃下攪拌的3-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，3.7 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(0.167 g，4.41 mmol)。在0~5℃下攪拌混合物1小時。反應用水淬滅且用EtOAc(3×)萃取。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到1.3 g(100%)所要產物。$C_{18}H_{26}ClNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 378.2；實驗值：378.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H), 5.10 (q, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.14 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm。

步驟5. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0168】 稱量三聚氯化氰(來自Aldrich，1.22 g，6.62 mmol)至燒瓶中且添加*N,N*-二甲基甲醯胺(0.512 mL，6.62 mmol)。在攪拌數分鐘之後，添加3-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，4.2 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水，且接著用二氯甲烷稀釋。分離各層且有機物用飽和$NaHCO_3$溶液、水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，並濃縮。所得殘餘物在矽膠上用含0-35% EtOAc之己烷溶離純化得到所要產物(1.36 g，86%)。$C_{13}H_{17}ClNO$之LCMS計算值：$(M-Cl-Boc+H)^+$: m/z = 238.1；實驗值：238.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (s, 1H), 5.44, (q, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.44 (s, 9H) ppm。

步驟6. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0169】 在室溫下，添加氫化鈉(0.32 g，8.0 mmol)至3-甲基-1*H*-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自ChemBridge，0.59 g，4.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌所得混合物25分鐘，在該時間期間懸浮液變成接近澄清溶液。向所得混合物中添加3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.35 g，3.61 mmol，來自實例1，步驟5)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液。混合物在50℃下攪拌隔夜。在冷卻之後，混合物用水稀釋且用EtOAc(2×)萃取。合併之萃取物用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。所得殘餘物在矽膠上用含0-10% MeOH之二氯甲烷溶離純化得到1.03 g(59%)呈黃色膠狀之所要產物。將外消旋產物施加在Phenomenex Lux-纖維素2管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含10%乙醇之己烷以流速18 mL/min溶離，每次注射4 mg，得到兩種鏡像異構物。第一峰之滯留時間為8.34分鐘且第二峰之滯留時間為10.92分鐘。峰1(463 mg)，$C_{24}H_{32}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 487.2；實驗值：487.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.30, (q, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.17~4.00 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.76 (d, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm。

步驟7. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

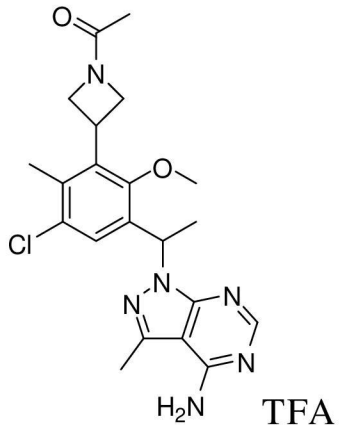
【0170】 向3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(318 mg，0.653 mmol)(來自以上之峰1)於二氯甲烷(3.2 mL)中之溶液中添加4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液(1.6 mL，6.5 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物75分鐘。蒸發溶劑且在真空中乾燥殘餘物得到0.30 g呈雙

鹽酸鹽形式之所要產物。$C_{19}H_{24}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 387.2；實驗值：387.1。

步驟8. 1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)

【0171】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(58 mg，0.13 mmol)、丙酮(18.5 μL，0.252 mmol)及三乙胺(54.5 μL，0.391 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉之樹脂(108 mg，0.249 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物3小時。過濾混合物且濃縮。粗產物使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到50 mg(60%)呈TFA鹽形式之所要產物。$C_{22}H_{30}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.1。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.47 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.29 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39~3.27 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (dd, *J* = 6.0, 3.8 Hz, 6H) ppm。

實例2. 1-{1-[3-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽



步驟1. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

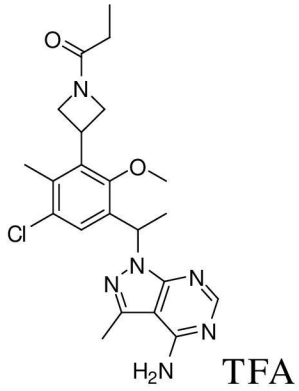
【0172】 向外消旋3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(146 mg，0.300 mmol)(來自實例1步驟6之外消旋中間物)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中添加4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液(0.75 mL，3.0 mmol)。在室溫下攪拌2小時之後，蒸發溶劑且在真空中乾燥所得殘餘物得到138 mg呈鹽酸鹽形式之所要產物。$C_{19}H_{24}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 387.2；實驗值：387.1。

步驟2. 1-{1-[3-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽

【0173】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20.0 mg，0.0435 mmol，來自實例2，步驟1)及三乙胺(30.3 μL，0.217 mmol)於二氯甲烷(0.20 mL)中之混合物中添加乙醯氯(6.18 μL，0.0870 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑且粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分

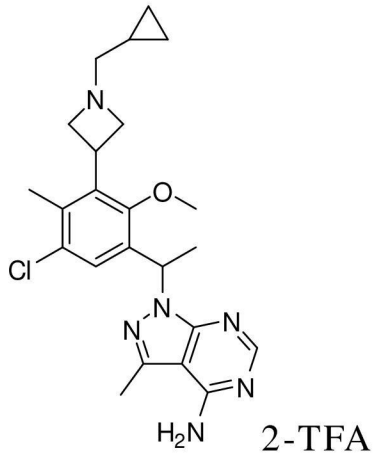
離。$C_{21}H_{26}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.26 (q, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.28~4.20 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75~1.71 (m, 6H) ppm。

實例3. 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-丙醯基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸鹽



【0174】此化合物係使用與實例2之程序類似之程序，用丙醯氯替代乙醯氯來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{28}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.30 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.25 (q, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.27~4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (q, 2H), 1.72 (d, 3H), 0.93 (t, 3H) ppm。

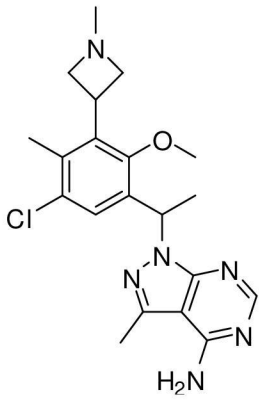
實例4. 1-(1-{5-氯-3-[1-(環丙基甲基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲氧基-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)



2-TFA

【0175】此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及環丙烷甲醛(來自Aldrich)替代丙酮來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{30}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 441.2；實驗值：441.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.96 (q, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.45 (d, 3H), 0.64 (m, 1H), 0.24 (m, 2H), 0.01 (m, 2H) ppm。

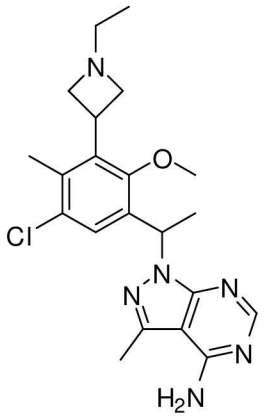
實例5. 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



【0176】此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯

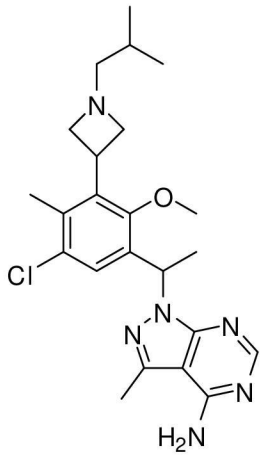
基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及甲醛替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{20}H_{26}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 401.2；實驗值：401.2。

實例6. 1-{1-[5-氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



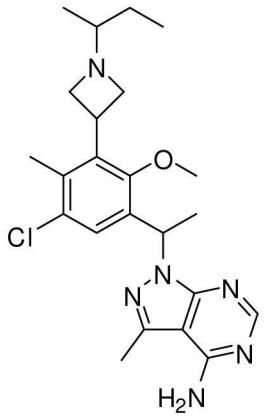
【0177】此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及乙醛替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{28}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 415.2；實驗值：415.1。

實例7. 1-{1-[5-氯-3-(1-異丁基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



【0178】此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及異丁醛替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{32}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.1。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.37 (q, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (t, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.18 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.82 (d, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.89 (d, 6H) ppm。

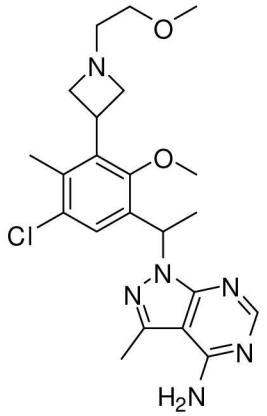
實例8. 1-{1-[3-(1-第二丁基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



【0179】此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實

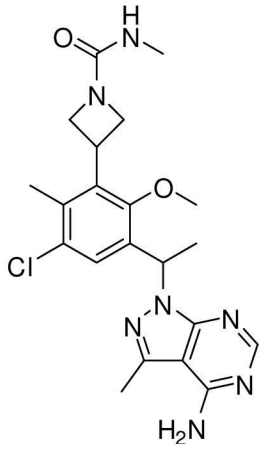
例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及2-丁酮替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以非鏡像異構物之混合物形式分離。$C_{23}H_{32}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.1。

實例9. 1-(1-{5-氯-2-甲氧基-3-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



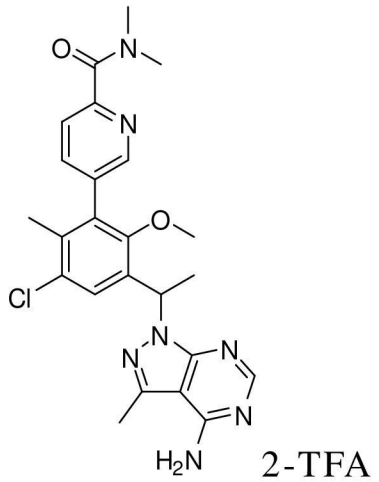
【0180】此化合物係使用與實例1之程序類似之程序，用來自實例2，步驟1之外消旋1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及甲氧基乙醛替代丙酮來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{30}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 445.2；實驗值：445.2。

實例10. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0181】此化合物係使用與實例2之程序類似之程序，用異氰酸甲酯替代乙醯氯來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 444.2；實驗值：444.2。

實例11. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮

【0182】向1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(5.00 g，25.2 mmol，來自Oakwood)於乙酸(100 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(4.93 g，27.7 mmol)且在100℃下加熱所得混合物18小時。在冷卻至環境溫度之後，反應混合物在真空中濃縮，接著用飽和碳酸氫

鈉中和，濾出不溶性丁二醯亞胺。濾液用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠上用含0%至50% EtOAc之己烷溶離純化得到所要產物(2.66 g，38%)。$C_{10}H_{11}BrClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 277.0；實驗值：277.0。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm。

步驟2. 5-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

【0183】 向1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(0.38 g，1.4 mmol)及*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(來自PepTech，0.46 g，1.6 mmol)於1,4-二噁烷(6 mL)中之混合物中添加含碳酸鉀(0.38 g，2.7 mmol)之水(2 mL)。反應混合物用N_2鼓泡。添加肆(三苯膦)鈀(0)(0.095 g，0.082 mmol)且反應在100℃下攪拌隔夜。反應用水稀釋，用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0-100% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物。$C_{18}H_{20}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 347.1；實驗值：347.1。

步驟3. 5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

【0184】 向5-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(106 mg，0.306 mmol)於甲醇(2 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中添加四氫硼酸鈉(14 mg，0.37 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用水淬滅，用EtOAc萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗醇。$C_{18}H_{22}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 349.1；實驗

值：349.1。

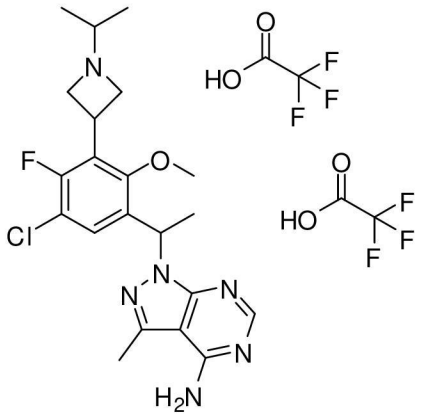
步驟4. 5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

【0185】在室溫下添加三聚氯化氰(85 mg，0.46 mmol)至*N,N*-二甲基甲醯胺(0.036 mL，0.46 mmol)中。在形成白色固體(10分鐘)之後，依次添加二氯甲烷(2 mL)及5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(115 mg，0.330 mmol，來自實例11，步驟3)。在添加之後，混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水，且接著用二氯甲烷稀釋。有機相用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥，濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0%至80% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(76 mg，63%)。$C_{18}H_{21}Cl_2N_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 367.1；實驗值：367.0。

步驟5. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

【0186】在0℃下向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(6.1 mg，0.041 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.4 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，2.0 mg，0.082 mmol)且在室溫下攪拌混合物10分鐘。向所得混合物中添加5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(15.0 mg，0.0408 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌隔夜。粗混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.1。

實例13. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-(5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮

【0187】在N_2下在攪拌下向4-氯-3-氟苯酚(來自Aldrich，20 g，100 mmol)中添加乙醯氯(14.1 mL，199 mmol)。所得混合物在室溫下快速變成澄清溶液且其在60℃下加熱2小時。分數份向所得混合物中添加三氯化鋁(25.0 g，187 mmol)且在180℃下加熱反應混合物30分鐘。固體在高溫下緩慢溶解。接著冷卻反應混合物至室溫同時小心渦旋燒瓶以使固體在燒瓶內部形成薄層，且接著在於冰浴中冷卻下用1.0 N HCl(300 mL)緩慢淬滅並攪拌隔夜。黃色沈澱物用水洗滌且在真空下乾燥得到呈黃色固體狀之所要產物(23.8 g)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟2. 1-(5-氯-4-氟-2-羥基-3-碘苯基)乙酮

【0188】1-(5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(23.8 g，126 mmol)於乙酸(100 mL)中之溶液用*N*-碘丁二醯亞胺(34.1 g，151 mmol)處理且在70℃下攪拌2小時。濃縮反應混合物，用EtOAc稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅直至停止鼓泡為止。分離有機層，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且汽提得到所要產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3. 1-(5-氯-4-氟-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮

【0189】將1-(5-氯-4-氟-2-羥基-3-碘苯基)乙酮(13 g，41 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(41.3 mL)中。依次添加碘代甲烷(3.9 mL，62 mmol)及碳酸鉀(11 g，83 mmol)。在60℃下加熱反應1小時。冷卻混合物至室溫，用乙醚稀釋。分離有機層併合併，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0%至10% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(10 g，70%)。$C_9H_8ClFIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 328.9；實驗值：328.9。

步驟4. 3-(3-乙醯基-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0190】將鋅(0.682 g，10.4 mmol)與1,2-二溴乙烷(0.0598 mL，0.694 mmol)一起懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺(12 mL)中。在70℃下加熱混合物10分鐘且接著冷卻至室溫。逐滴添加氯三甲基矽烷(0.088 mL，0.69 mmol)且持續攪拌1小時。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.5 g，8.7 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液且在40℃下加熱混合物1小時，隨後添加1-(5-氯-4-氟-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮(3.0 g，9.1 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.16 g，0.17 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(0.081 g，0.35 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物。使反應混合物升溫至70℃且攪拌隔夜。接著冷卻混合物至室溫且於乙醚與飽和NH_4Cl溶液之間分配。有機層用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0%至25% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.8 g)。$C_{17}H_{21}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 380.1；實驗值：380.1。

步驟5. 3-[3-氯-2-氟-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0191】 向冷卻為0℃的3-(3-乙醯基-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.17 g，0.48 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(0.022 g，0.57 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用水淬滅，用EtOAc萃取。合併有機層，經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗醇(0.19 g)。$C_{17}H_{23}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 382.1；實驗值：382.0。

步驟6. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-2-氟-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0192】 在室溫下添加三聚氯化氰(140 mg，0.78 mmol)至*N,N*-二甲基甲醯胺(0.059 mL，0.77 mmol)中。在形成白色固體(約10分鐘)之後，依次添加二氯甲烷(4 mL)及3-[3-氯-2-氟-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(197 mg，0.547 mmol)。在添加之後，混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水，且接著用二氯甲烷稀釋。有機相用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。所得殘餘物在矽膠上(用含0%至30% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(110 mg，53%)。

步驟7. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

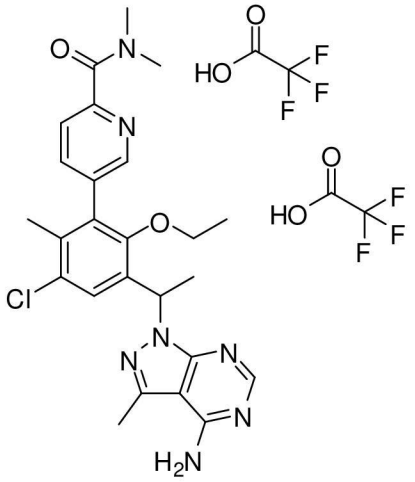
【0193】 在0℃下向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(7.9 mg，0.053 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，2.5 mg，0.11 mmol)且在室溫下攪拌混合物10分鐘。向混合物中添加3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-2-氟-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(20 mg，0.053 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之溶液。反應混合物在35℃下攪拌隔夜，接著用水淬滅，用乙醚萃取。合併之

有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到所要產物，其直接用於下一步驟中。$C_{23}H_{29}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 491.2；實驗值：491.1。

步驟8. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)

【0194】在室溫下，3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(14 mg，0.028 mmol)於二氯甲烷(0.2 mL)中之混合物用4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(0.2 mL，0.8 mmol)處理1小時，且接著移除溶劑得到1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽。向粗鹽酸鹽於乙腈(0.1 mL)/甲醇(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)中之混合物中依次添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.1 mL，0.6 mmol)及丙酮(0.050 mL，0.68 mmol)。攪拌混合物30分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.030 g，0.14 mmol)。反應在室溫下攪拌隔夜，接著淬滅且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{27}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 433.2；實驗值：433.1。

實例14. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮

【0195】將1-(5-氯-2-羥基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮(18.9 g，60.9 mmol)(來自實例1，步驟1)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(60.8 mL)中。依次添加碘乙烷(7.3 mL，91 mmol)及碳酸鉀(17 g，120 mmol)。在60℃下加熱反應1小時。冷卻混合物至室溫，用乙醚稀釋。合併有機層，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0-10% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(18.9 g，91.7%)。$C_{11}H_{13}ClIO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 339.0；實驗值：339.0。

步驟2. 5-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

【0196】向1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮(0.69 g，2.0 mmol)及*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(0.68 g，2.4 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加含碳酸鉀(0.56 g，4.1 mmol)之水(3 mL，200 mmol)。反應用N_2鼓泡。添加肆(三苯膦)鈀(0)(0.24 g，0.20 mmol)且鼓泡以N_2。反應在95℃下攪拌隔夜。反應用水稀釋，用EtOAc萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠上(用含0%至90% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.6 g，82%)。$C_{19}H_{22}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 361.1；

實驗值：361.0。

步驟3. 5-[3-氯-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

【0197】 向冷卻為0℃的5-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(0.60 g，1.7 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(0.075 g，2.0 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，接著用水淬滅，用EtOAc萃取。萃取物經$MgSO_4$乾燥且濃縮得到粗醇(0.6 g)。$C_{19}H_{24}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 363.1；實驗值：363.0。

步驟4. 5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

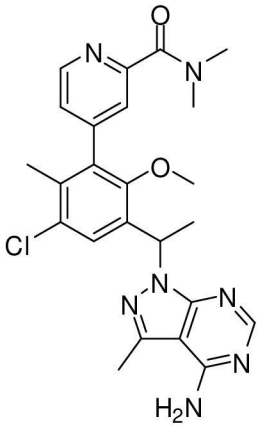
【0198】 在室溫下添加三聚氯化氰(0.43 g，2.3 mmol)至*N,N*-二甲基甲醯胺(0.18 mL，2.3 mmol)中。在形成白色固體(10分鐘)之後，依次添加二氯甲烷(10 mL)及5-[3-氯-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(0.6 g，2 mmol)。在添加之後，混合物在室溫下攪拌隔夜，接著用二氯甲烷稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0%至50% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.58，90%)。$C_{19}H_{23}Cl_2NO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 381.1；實驗值：381.0。

步驟5. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

【0199】 在0℃下向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(47 mg，0.31 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，12.6 mg，0.524 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物10分鐘。向混合物

中添加5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(100 mg，0.3 mmol，來自實例14，步驟4)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液。反應在35℃下攪拌隔夜。淬滅反應且施加在RP-HPLC上(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 494.2；實驗值：494.1。

實例16. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺



步驟1. 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇

【0200】 在0℃下添加四氫硼酸鈉(0.31 g，8.1 mmol)至1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(來自實例11，步驟1)(1.5 g，5.4 mmol)於甲醇(25 mL)中之混合物中且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。移除溶劑且所得殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至40% EtOAc之己烷溶離純化(0.30 g，90%)。

步驟2. 4-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈

【0201】 將1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(0.30 g，1.1

mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲腈(來自Combi-Blocks，0.27 g，1.2 mmol)、碳酸鈉(230 mg，2.1 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(100 mg，0.13 mmol)於乙腈(8 mL)/水(2 mL)中之混合物脫氣且接著用N_2再填充。在95℃下攪拌反應2小時，接著冷卻且用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至40% EtOAc之己烷溶離純化(0.249 g，75%)。$C_{16}H_{16}ClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 303.1；實驗值：303.0。

步驟3. 4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈

【0202】在室溫下攪拌三聚氯化氰(170 mg，0.94 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(73 μL，0.94 mmol)之混合物10分鐘且接著添加4-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(190 mg，0.628 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物不經純化即直接用於下一步驟中(121 mg，60%)。$C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 321.0；實驗值：321.0。

步驟4. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈

【0203】添加氫化鈉(20 mg，0.50 mmol)至4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(90 mg，0.28 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(63 mg，0.42 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物中且反應在30℃下攪拌隔夜。冷卻混合物，用水處理且接

著過濾得到所要產物。$C_{22}H_{21}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.1；實驗值：434.2。

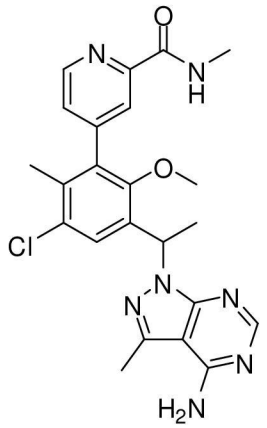
步驟5. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸

【0204】將含氫氧化鈉(1.0 M)之水(0.70 mL，0.70 mmol)添加至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈(0.060 g，0.14 mmol)於乙醇(1.0 mL)中之混合物中且在95℃下加熱所得混合物6小時。此時，添加濃HCl以將pH值調節至約3。移除溶劑且殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{22}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 453.1；實驗值：453.2。

步驟6. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

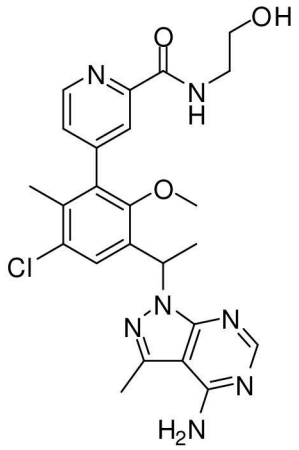
【0205】在室溫下將含2.0 M二甲胺之THF(0.14 mL，0.28 mmol)添加至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸(9.6 mg，0.021 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(10 mg，0.03 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時。粗混合物使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。

實例17. 4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-甲基吡啶甲醯胺



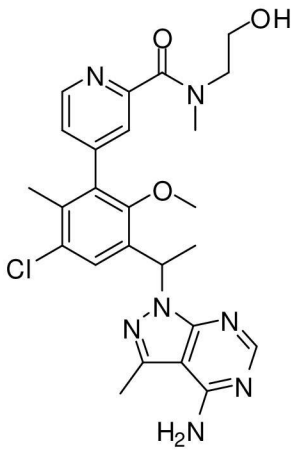
【0206】 此化合物係使用與實例16，步驟6之程序類似之程序，用2.0 M甲胺之THF溶液替代2.0 M二甲胺之THF溶液來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 466.2；實驗值：466.2。

實例18. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)吡啶-2-甲醯胺



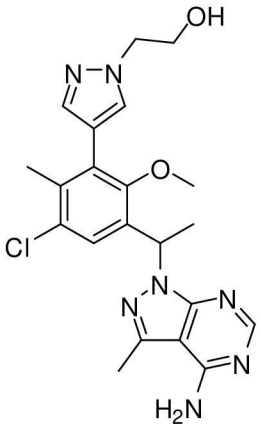
【0207】 此化合物係使用與實例16，步驟6之程序類似之程序，用乙醇胺替代2.0 M二甲胺之THF溶液來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 496.2；實驗值：496.2。

實例19. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺



【0208】 此化合物係使用與實例16，步驟6之程序類似之程序，用2-(甲基胺基)乙醇替代2.0 M二甲胺之THF溶液來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 510.2；實驗值：510.2。

實例20. 2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1*H*-吡唑-1-基)乙醇



步驟1. 3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯

【0209】 在室溫下攪拌三聚氯化氰(1.7 g，9.2 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(710 μL，9.2 mmol)之混合物10分鐘且接著添加1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(來自實例16，步驟1)(1.72 g，6.15 mmol)於二氯甲烷(34 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至10% EtOAc之己烷溶離純化

(1.01 g，60%)。

步驟2. 1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0210】 添加氫化鈉(36 mg，0.91 mmol)至3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯(150 mg，0.503 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(110 mg，0.76 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物中且反應在30℃下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至70% EtOAc之CH_2Cl_2溶離純化(103 mg，50%)。$C_{16}H_{18}BrClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 410.0；實驗值：410。將外消旋產物施加在Phenomenex Lux-纖維素1管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含5%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，每次注射約13 mg，得到兩種鏡像異構物。

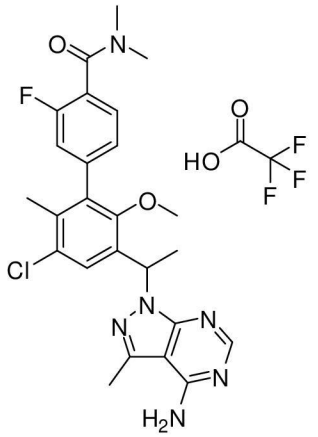
步驟3. 1-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1H-吡唑

【0211】 在0℃下添加含第三丁醇鉀(1.0 M)之THF(0.60 mL，0.60 mmol)至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.1 g，0.5 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘，接著冷卻至0℃且用(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(0.2 mL，0.8 mmol)處理。反應在室溫下攪拌隔夜，接著用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗產物，其藉由矽膠層析用含0%至30% EtOAc之己烷溶離純化。$C_{17}H_{34}BN_2O_3Si$之計算值：$(M+H)^+$: m/z = 353.2；實驗值：353.1。

步驟4. 2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

【0212】將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.026 g，0.062 mmol)(對掌性純，來自步驟2之第一峰)、1-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.024 g，0.069 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(6.1 mg，0.0075 mmol)於乙腈(0.5 mL)/水(0.1 mL)中之混合物脫氣且接著用N_2再填充。在95℃下攪拌反應混合物2小時，接著用濃HCl(0.1 mL)處理且接著在室溫下攪拌1小時。粗混合物使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化，得到所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{21}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.2；實驗值：442.2。

實例21. 3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-*N*,*N*,6'-三甲基聯苯-4-甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 3'-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-6'-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

【0213】將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(60 mg，0.15 mmol，對掌性純，來自實例20，步驟2之第一峰)、[3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基]硼酸(來自Combi-Blocks，0.041 g，0.20 mmol)、碳酸鈉(36 mg，0.34 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(6 mg，0.007 mmol)於乙腈(1.2 mL)/水(0.3 mL)中之混合物抽真空且接著用N_2再填充。在95℃下攪拌反應2小時。接著移除溶劑且粗混合物藉由矽膠層析用含0%至70% EtOAc之CH_2Cl_2溶離純化，得到所要產物(54 mg，75%)。$C_{24}H_{24}ClFN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 484.2；實驗值：484.1。

步驟2. 3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-6'-甲基聯苯-4-甲酸

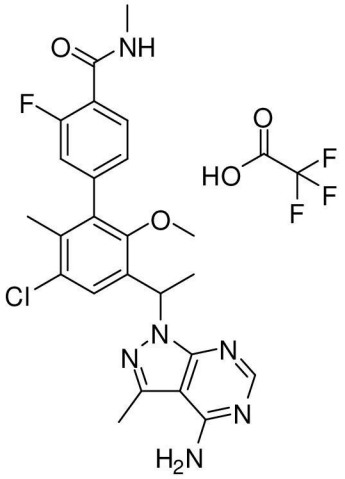
【0214】添加單水合氫氧化鋰(13 mg，0.31 mmol)至以上製備之3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-6'-甲基聯苯-4-甲酸甲酯(0.030 g，0.062 mmol)於甲醇(0.2 mL)/四氫呋喃(0.2 mL)/水(0.09 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應1.5小時，接著用濃HCl(60 μL)處理以將pH值調節至2。移除溶劑得到粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{23}H_{22}ClFN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 470.1；實驗值：470.2。

步驟3. 3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-N,N,6'-三甲基聯苯-4-甲醯胺三氟乙酸鹽

【0215】在室溫下將含2.0 M二甲胺之THF(0.1 mL，0.2 mmol)添加至以上製備之3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-6'-甲基聯苯-4-甲酸(12 mg，0.026 mmol)及

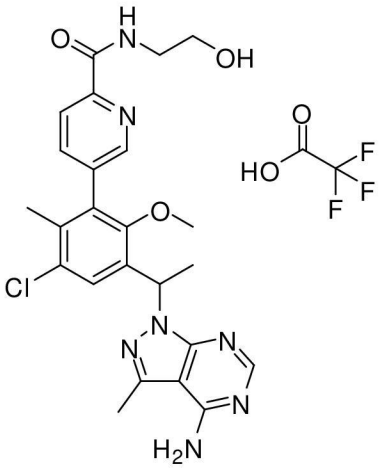
六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(20 mg，0.04 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(11 μL，0.077 mmol)。攪拌反應1小時，用水淬滅。將粗混合物施加在RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)上得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{25}H_{27}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 497.2；實驗值：497.2。

實例22. 3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-*N*,6'-二甲基聯苯-4-甲醯胺三氟乙酸鹽



【0216】此化合物係使用與實例21，步驟3之程序類似之程序，用2.0 M甲胺之THF溶液替代2.0 M二甲胺之THF溶液來製備。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{24}H_{25}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 483.2；實驗值：483.2。

實例23. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*-(2-羥乙基)吡啶甲醯胺三氟乙酸鹽



步驟1. 5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈

【0217】將1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(0.15 g，0.54 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲腈(來自Frontier，0.14 g，0.59 mmol)、碳酸鈉(110 mg，1.1 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(52 mg，0.064 mmol)於乙腈(4 mL)/水(1 mL)中之混合物脫氣且接著用N_2再填充。在95℃下攪拌反應2小時，冷卻，用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，且接著經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至40% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(114 mg，70%)。$C_{16}H_{16}ClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 303.1；實驗值：303.0。

步驟2. 5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈

【0218】在室溫下攪拌三聚氯化氰(170 mg，0.94 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(73 μL，0.94 mmol)之混合物10分鐘且接著添加5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(190 mg，0.628 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，接著過濾且濃縮。所得粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中(110

mg，55%)。$C_{16}H_{15}Cl_2N_2O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 321.0；實驗值：321.0。

步驟3. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈

【0219】 添加氫化鈉(20 mg，0.50 mmol)至5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]吡啶-2-甲腈(90 mg，0.28 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(63 mg，0.42 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物中且反應在30℃下攪拌隔夜。混合物用水處理且接著過濾得到所要產物。$C_{22}H_{21}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.1；實驗值：434.2。

步驟4. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸

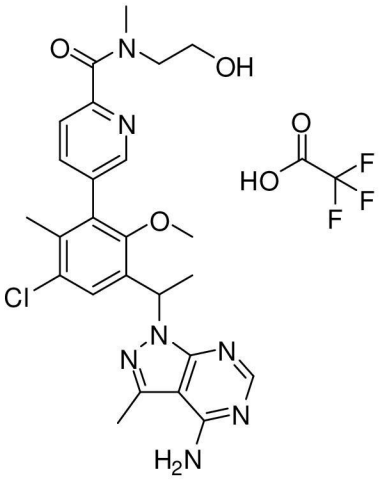
【0220】 添加含氫氧化鈉(1.0 M)之水(0.70 mL，0.70 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈(0.060 g，0.14 mmol)於乙醇(1.0 mL)中之混合物中。反應在95℃下加熱6小時，隨後添加濃HCl以將pH值調節至約3。移除溶劑且所得殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{22}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 453.1；實驗值：453.2。

步驟5. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N-(2-羥乙基)吡啶甲醯胺三氟乙酸鹽

【0221】 在室溫下添加乙醇胺(15 μL，0.25 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸(9.6 mg，0.021 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧

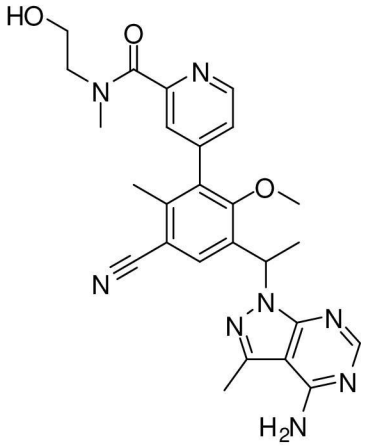
基參(二甲基胺基)鏻(10 mg，0.03 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時，且接著用水淬滅。將粗混合物施加在RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)上得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{27}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 496.2；實驗值：496.2。

實例24. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺三氟乙酸鹽



【0222】此化合物係使用與實例23之程序類似之程序，用2-(甲基胺基)乙醇替代乙醇胺來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 510.2；實驗值：510.2。

實例40. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺

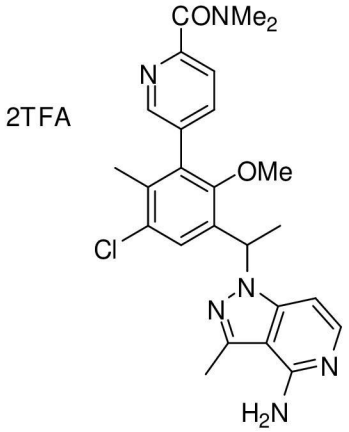


【0223】 催化劑預先形成：無水二甲基乙醯胺(DMA)在使用之前先用溫和N_2流淨化30分鐘。用10 mL二甲基乙醯胺及26.8 μL濃H_2SO_4製備50 mM H_2SO_4溶液且接著用N_2淨化10分鐘。向配備有磁性攪拌棒及隔膜蓋之8 mL小瓶中添加$Pd(OAc)_2$(22.5 mg，100 μmol)及2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(95.3 mg，200 μmol)。將小瓶抽空且用N_2填充三次，用溫和N_2流淨化10分鐘。添加H_2SO_4(2.0 mL，50 mM於DMA中)，且在油浴中在80℃下攪拌催化劑混合物30分鐘得到均質咖啡色-棕色溶液。

【0224】 添加以上催化劑(0.05 mL)至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺(來自實例19)(4.0 mg，0.0078 mmol)、鋅(0.22 mg，0.0034 mmol)及氰化鋅(0.92 mg，0.0078 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(0.1 mL)中之混合物中。將混合物脫氣且反應接著在120℃下加熱1.5小時。將粗混合物施加在RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)上得到所要產物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{26}H_{29}N_8O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 501.2；實驗值：501.2。

實例41. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)乙基]-5-

氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1：N-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺

【0225】在微波中在150℃下加熱4-氯-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(330 mg，1.9 mmol)及1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(0.58 mL，3.9 mmol)於1-丁醇中之溶液40分鐘。經由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(240 mg，42%)。$C_{16}H_{19}N_4O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 299.1；實驗值：299.2。

步驟2： 5-[3-氯-5-(1-{4-[(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基]-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基}乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

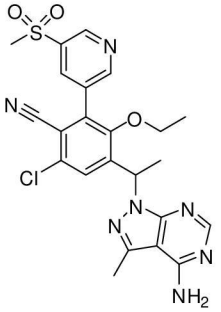
【0226】*N*-(2,4-二甲氧基苯甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-胺(110 mg，0.37 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液用氫化鈉(30 mg，0.75 mmol)處理且在20℃下攪拌30分鐘。反應混合物用5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(130 mg，0.34 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液處理且在50℃下加熱隔夜。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮成粗殘餘

物。經由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(110 mg，49%)。$C_{34}H_{38}ClN_6O_4$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 629.3；實驗值：629.1。

步驟3：5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)

【0227】 5-[3-氯-5-(1-{4-[(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基}乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(85 mg，0.14 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液用三氟乙酸(2 mL)處理且在20℃下攪拌3小時並在40℃下攪拌20分鐘。經由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%三氟乙酸之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(44 mg，46%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{28}ClN_6O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 479.2；實驗值：479.0。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.8 (br s, 0.5 H), 8.50 (br s, 0.5 H), 8.37 (br s, 2 H), 7.91-7.86 (m, 0.5 H), 7.80-7.75 (m, 0.5 H), 7.68-7.58 (m, 3 H), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.19 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H)。

實例43. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈



步驟1. 1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮

【0228】 添加1-(5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(例如來自實例13，步驟1)(20.0 g，101 mmol，1.00當量)及50%硫酸水溶液(120 mL)至燒瓶中。在水浴中在攪拌下加熱所得混合物至60℃。在8分鐘間隔內分三份(7.0 g + 7.0 g + 7.52 g)添加*N*-溴丁二醯亞胺(21.52 g，120.9 mmol，1.20當量)。在60℃下加熱反應混合物3小時之後，反應完成。反應混合物用水(160 ml)及二氯甲烷(DCM)(300 ml)稀釋，且攪拌混合物0.5小時。分離有機層且水層用二氯甲烷(100 ml)萃取。合併之有機層用1 N HCl(100 ml×2)、水(100 ml)、鹽水(60 ml)洗滌，且在減壓下濃縮得到呈淺黃色固體狀之粗產物(29.1 g)。將粗產物溶解於HOAc(100 ml)中且接著在攪拌下用水(200 ml)稀釋。在室溫下攪拌所得混合物20分鐘且產物藉由過濾收集並乾燥，得到呈淺黃色固體狀之1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(21.8 g，80.9%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 13.18 (s, 1 H,-OH), 7.78 (d, *J* = 7.78 Hz, 1 H), 2.63 (s, 3 H)。

步驟2. 4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈

【0229】 將1-(3-溴-5-氯-4-氟-2-羥基苯基)乙酮(2.0 g，7.5 mmol)與氰化鉀(0.58 g，9.0 mmol)一起組合於*N,N*-二甲基甲醯胺(16 mL，210 mmol)中且在油浴中加熱至85℃。在加熱18小時之後，使反應冷卻至室溫且添加碘乙烷(0.90 mL，11 mmol)及碳酸鉀(2.1 g，15 mmol)。加熱反應至65℃且藉由LC/MS監測。在加熱3小時之後，反應完成且使其冷卻至室溫，接著溶解於乙酸乙酯中並用水、鹽水洗滌，且經硫酸鎂乾燥。濃縮所得溶液得到呈棕色油狀之粗產物。產物藉由矽膠急驟管柱層析用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈固體殘餘物

形式之4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(1.15 gm，50%)，$C_{11}H_9BrClNO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 301.9, 303.9；實驗值：(無離子化)。

步驟3. 2-溴-6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)苯甲腈

【0230】在0℃下添加四氫硼酸鈉(38 mg，0.99 mmol)至4-乙醯基-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(200 mg，0.7 mmol)於甲醇(5 mL，100 mmol)中之混合物中。在室溫下攪拌反應1小時，濃縮且於水與EtOAc之間分配。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到呈澄清油狀之粗2-溴-6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)苯甲腈(0.15 gm，100%)，$C_{11}H_{11}BrClNO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 303.9, 305.9；實驗值：304.0, 305.9。

步驟4. 2-溴-6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基苯甲腈

【0231】將三聚氯化氰(0.11 g，0.59 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL，40 mmol)中。在攪拌數分鐘之後，添加2-溴-6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)苯甲腈(150 mg，0.49 mmol)於二氯甲烷(3 mL，50 mmol)中之溶液。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。反應於水與二氯甲烷之間分配。有機層用飽和$NaHCO_3$溶液、水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮。粗產物藉由急驟管柱層析用0-30% EtOAc/己烷之梯度溶離純化得到呈半固體狀之2-溴-6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基苯甲腈(0.12 gm，75%)，$C_{11}H_{10}BrCl_2NO$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 323.9, 320.9；實驗值：(不良離子化)。

步驟5. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈

【0232】添加氫化鈉(16 mg，0.41 mmol)至3-甲基-1H-吡唑并

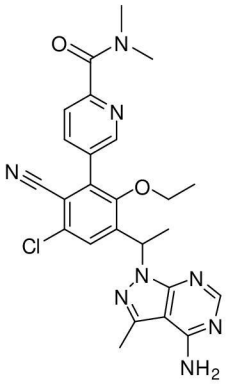
[3,4-d]嘧啶-4-胺(33 mg，0.22 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL，40 mmol)中之混合物中且攪拌10分鐘。添加含2-溴-6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基苯甲腈(60 mg，0.2 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)且反應在50℃下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由急驟管柱層析用CH_2Cl_2/MeOH 0-10%溶離純化，得到呈固體狀之4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(0.05 gm，60%)。$C_{17}H_{16}BrClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 437.0, 435.0；實驗值：436.9, 434.7。

步驟6. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈

【0233】 向4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(20 mg，0.04 mmol)及3-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶(19 mg，0.069 mmol)於乙腈(2 mL，40 mmol)中之混合物中添加含碳酸鈉(10 mg，0.09 mmol)之水(0.5 mL，30 mmol)。反應以鼓泡氮氣進行脫氣。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(2 mg，0.002 mmol)且用N_2再脫氣。反應在100℃下加熱2小時。粗產物經製備型LC-MS(乙腈、水、TFA)純化得到呈白色非晶固體狀之所要產物(0.004 g，20%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{22}ClN_7O_3S$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 512.1；實驗值：512.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO)δ 9.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.54 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H),

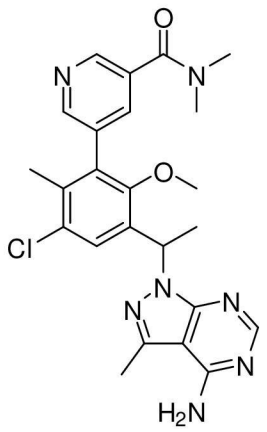
1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例44. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺



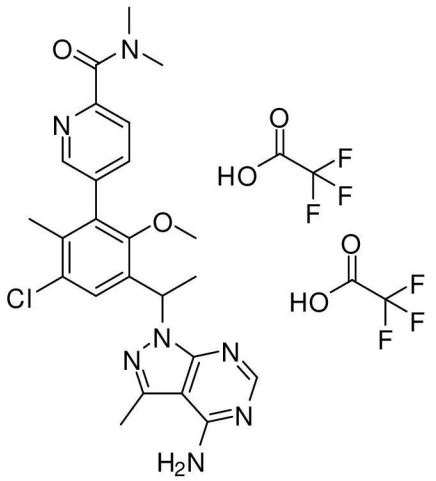
【0234】標題化合物係以與實例43，步驟6類似之方式，但使用N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶甲醯胺(Peptech，目錄號BE1622)製備得到粗產物，其經製備型LC-MS(乙腈、水、TFA)純化得到呈白色非晶固體狀之所要產物(0.005 g，22%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{25}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.1；實驗值：505.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.72 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 6.35 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例65. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基菸鹼醯胺



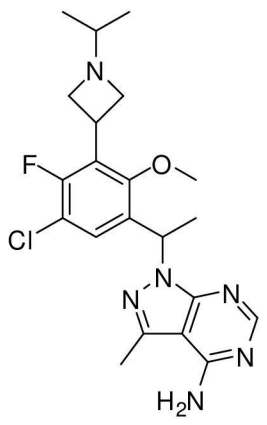
【0235】將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(25 mg，0.061 mmol)(對掌性純，來自實例20，步驟2之第一峰)、*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)菸鹼醯胺(來自PepTech)(25 mg，0.091 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.9 mg，0.012 mmol)於乙腈(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。過濾混合物且濾液藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.42 (2H, br s), 6.28 (1H, q, *J* = 6.5 Hz), 3.22 (3H, s), 2.95 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.77 (3H, *d*, J = 6.5 Hz) ppm。

實例66. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺雙(三氟乙酸鹽)



【0236】 將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(25 mg，0.061 mmol)(對掌性純，來自實例20，步驟2之第一峰)、*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(25 mg，0.091 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.9 mg，0.012 mmol)於乙腈(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36 (1H, s), 7.86 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm。

實例67. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



步驟1. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

【0237】在室溫下在二氯甲烷(17 mL)中用4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(8.15 mL，32.6 mmol)處理3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.6 g，3.2 mmol，來自實例13，步驟7)2小時。濃縮混合物至乾燥得到所要產物。$C_{18}H_{21}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 391.1；實驗值：391.1。

步驟2. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

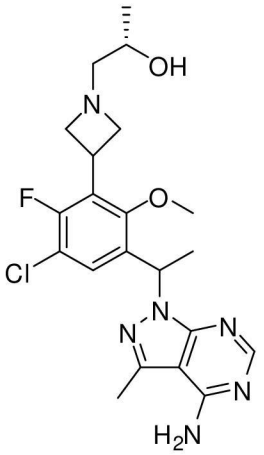
【0238】向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(0.90 g，1.9 mmol，實例67，步驟1)、丙酮(1.0 mL，14 mmol)及三乙胺(2.5 mL，18 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(2.5 g，5.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，接著過濾，用水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗產物(870 mg，100%)。$C_{21}H_{27}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 433.2；實驗值：433.1。

步驟3. 1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]

乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之單一鏡像異構物

【0239】 在Phenomenex Lux纖維素-2管柱上分離1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(870 mg，2.0 mmol)之鏡像異構物，用含10%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，且管柱裝載量為每次注射約8 mg，分離兩種鏡像異構物。第一峰滯留時間10.9分鐘；第二峰滯留時間13.6分鐘。濃縮含有第一峰(110 mg，13%)之溶離份且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{21}H_{27}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 433.2；實驗值：433.1。

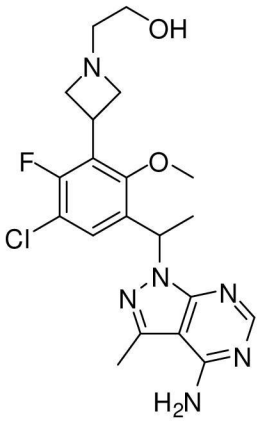
實例68. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇



【0240】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(15 mg，0.032 mmol，來自實例67，步驟1)及三乙胺(18 μL，0.13 mmol)於乙醇(0.53 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(6.8 μL，0.097 mmol)。在90℃下加熱所得混合物3小時，接著經RP-HPLC(XBridge C18管柱，

用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物。在Phenomenex Lux纖維素C-4管柱(5 μM，21.2×250 mm)上分離鏡像異構物，用含20%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，得到兩種鏡像異構物。第一峰(2.7 mg，18%)滯留時間8.9分鐘；$C_{21}H_{27}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 449.2；實驗值：449.1。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.11(1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, br s), 6.21 (1H, q, J = 7.5 Hz), 4.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.82 (3H, m), 3.62 (3H, s), 3.55 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.28 (2H, m), 1.70 (2H, d, J = 7.5 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.0 Hz) ppm。第二峰滯留時間10.0分鐘。

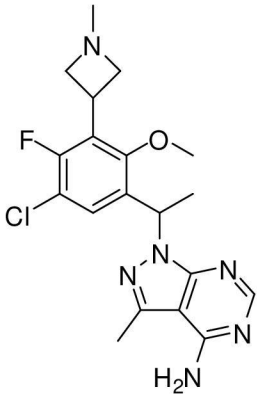
實例71. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇



【0241】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(19 mg，0.041 mmol，來自實例67，步驟1之外消旋中間物)及三乙胺(28 μL，0.20 mmol)於甲醇(0.1 mL)/乙腈(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)中之混合物中依次添加{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛(39 μL，0.20 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(22 mg，0.10 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物在室溫下用6.0 M氯化氫之水溶液(0.07 mL，0.4 mmol)處

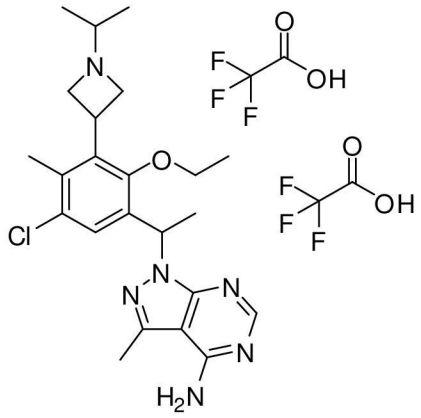
理10分鐘且接著經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.5 mg，13%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{20}H_{25}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 435.2；實驗值：435.1。

實例72. 1-{1-[5-氯-4-氟-2-甲氧基-3-(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



【0242】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-4-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(19 mg，0.041 mmol，來自實例67，步驟1之外消旋中間物)及三乙胺(28 μL，0.20 mmol)於甲醇(0.1 mL)/乙腈(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)中之混合物中依次添加37%甲醛(15 μL，0.20 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(22 mg，0.10 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.2 mg，6.3%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{19}H_{23}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 405.2；實驗值：405.1。

實例94. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

【0243】在室溫下添加三聚氯化氰(200 mg，1.1 mmol)至*N,N*-二甲基甲醯(0.083 mL，1.1 mmol)中。在形成白色固體(約10分鐘)之後，依次添加二氯甲烷(5 mL)及3-[3-氯-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(310 mg，0.77 mmol)。在添加之後，所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水，且接著用二氯甲烷稀釋。有機相用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠(用0%至40% EtOAc/己烷溶離)上純化以得到所要產物(140 mg，43%)。$C_{22}H_{26}Cl_2NO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 422.1；實驗值：422.0。

【0244】在140℃下加熱3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(0.375 g，0.888 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.16 g，1.1 mmol)、碳酸銫(0.43 g，1.3 mmol)及碘化鉀(15 mg，0.089 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.8 mL)中之混合物1小時。混合物用乙醚稀釋，且用水洗滌。濃縮有機層且在矽膠上(用含0%至100% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.24 g，50%)。$C_{28}H_{32}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 535.2；實驗值：535.0。在Phenomenex Lux纖維素C-2管柱(5 μM，21.2×250 mm)上分

離鏡像異構物，用含20%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，且管柱裝載量為每次注射約4.5 mg，分離兩種鏡像異構物。第一峰滯留時間: 21.2分鐘；第二峰滯留時間: 24.6分鐘。

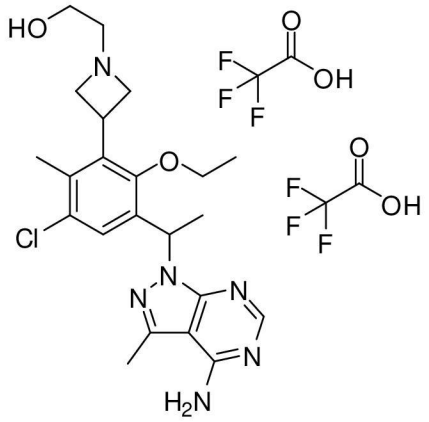
步驟2. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0245】將3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(170 mg，0.32 mmol，外消旋中間物)及5%鈀(80 mg)組合於甲醇(12 mL)中，向其中添加0.25 M氯化氫之水溶液(3.2 mL，0.79 mmol)。懸浮液在室溫下在H_2氣球壓力下氫化2小時。過濾懸浮液。濾液用飽和$NaHCO_3$溶液中和，且用二氯甲烷萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且過濾，濃縮得到所要產物(117 mg，92%)。$C_{20}H_{26}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 401.2；實驗值：401.1。

步驟3. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺雙(三氟乙酸鹽)

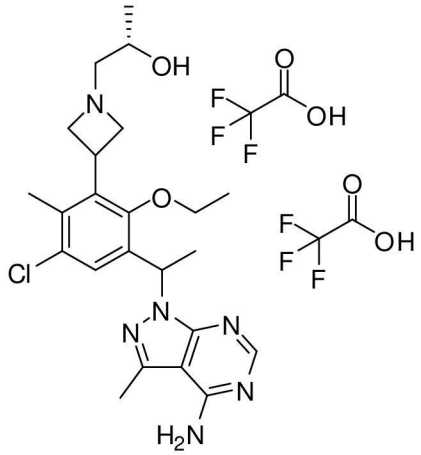
【0246】添加丙酮(9.3 μL，0.13 mmol)至含1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10.2 mg，0.0254 mmol)之甲醇(0.1 mL)/四氫呋喃(0.1 mL)/乙腈(0.1 mL)中且在室溫下攪拌混合物10分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(16 mg，0.076 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌4小時，且接著經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(2.3 mg，22%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{23}H_{32}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 443.2；實驗值：443.1。

實例95. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇雙(三氟乙酸鹽)



【0247】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(7.9 mg，0.020 mmol，來自實例94，步驟2之外消旋中間物)於四氫呋喃(0.09 mL)/乙腈(0.09 mL)/甲醇(0.09 mL)中之混合物中添加{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛(19 μL，0.098 mmol)且攪拌混合物10分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(12 mg，0.059 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌4小時，接著用含6.0 M氯化氫之水(30 μL，0.2 mmol)處理10分鐘。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(3.2 mg，40%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{30}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 445.2；實驗值：445.1。

實例96. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯

【0248】 在Phenomenex Lux纖維素C-2管柱(5 μM，21.2×250 mm)上分離來自實例94，步驟1之鏡像異構物，用含20%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，且管柱裝載量為每次注射約4.5 mg，分離兩種鏡像異構物。第一峰滯留時間: 21.2分鐘；第二峰滯留時間: 24.6分鐘。

步驟2. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

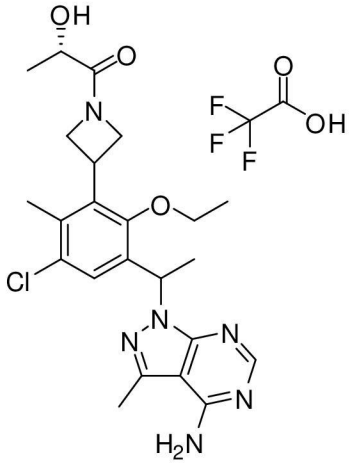
【0249】 如實例94，步驟2中所述在5%鈀存在下氫化3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸苯甲酯(來自先前步驟之第一峰之對掌性中間物)得到所要對掌性產物。$C_{20}H_{26}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 401.2；實驗值：401.1。

步驟3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇雙(三氟乙酸鹽)

【0250】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)

乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10 mg，0.02 mmol，來自步驟2之對掌性中間物)及三乙胺(9 μL，0.07 mmol)於異丙醇(0.05 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(4.5 μL，0.064 mmol)。所得混合物在90℃下攪拌隔夜，冷卻且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(3.4 mg，34%)。產物分離為單一非鏡像異構物。$C_{23}H_{32}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 459.2；實驗值：459.1。

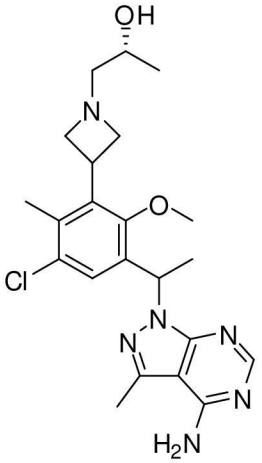
實例99. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇三氟乙酸鹽



【0251】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(9.8 mg，0.024 mmol，來自實例94，步驟2之外消旋中間物)、六氟磷酸*N,N,N′,N′*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)⁞尿(14 mg，0.037 mmol)及三乙胺(10 μL，0.073 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.15 mL)中之混合物中添加85% (2*S*)-2-羥基丙酸之水溶液(3.2 μL，0.037 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之

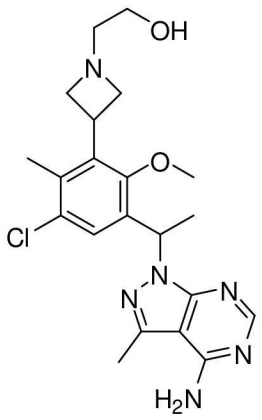
水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈三氟乙酸(TFA)鹽形式之所要產物(2.9 mg，29%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{30}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 473.2；實驗值：473.1。

實例102. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇



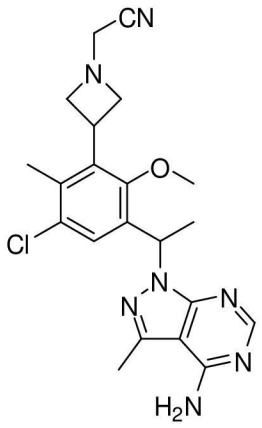
【0252】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(21 mg，0.046 mmol)(實例1，步驟7，來自峰1之對掌性中間物)及三乙胺(20 μL，0.1 mmol)於異丙醇(0.10 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(3.2 μL，0.046 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物。在90分鐘之後，再添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(6.4 μL)且在90℃下攪拌隔夜。在冷卻之後，混合物用甲醇稀釋且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到6 mg(30%)產物。產物分離為單一非鏡像異構物。$C_{22}H_{30}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 445.2；實驗值：445.2。

實例104. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇



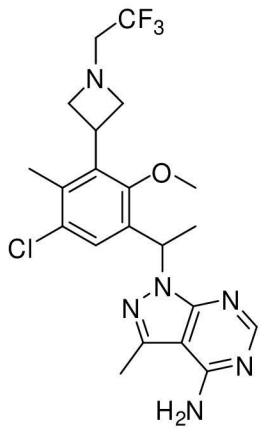
【0253】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20 mg，0.04 mmol)(實例1，步驟7，來自峰1之對掌性中間物)、{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙醛(8.3 mg，0.048 mmol)及三乙胺(19 μL，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(38 mg，0.087 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且濃縮。將粗產物溶解於四氫呋喃(1 mL)中且冷卻至0℃。添加含1.0 M氟化四正丁基銨之THF(0.44 mL，0.44 mmol)且升溫至室溫。在3小時之後，蒸發溶劑。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到8.1 mg(40%)所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{21}H_{28}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 431.2；實驗值：431.3。

實例105. (3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙腈



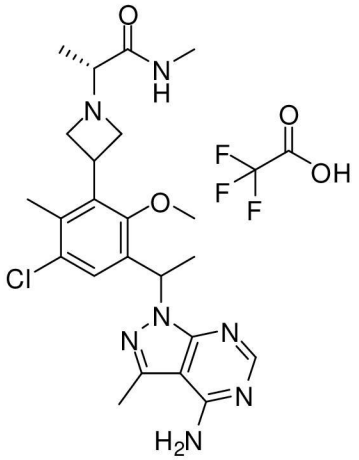
【0254】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(16 mg，0.035 mmol，來自實例1，步驟7之峰1之對掌性中間物)及三乙胺(14 μL，0.10 mmol)於乙腈(0.7 mL)中之混合物中添加溴乙腈(2.7 μL，0.038 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2.5小時。混合物用乙腈稀釋且藉由使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。部分蒸發純溶離份且接著藉由添加1 N NaOH使其呈鹼性。水性混合物用二氯甲烷(2×)萃取。乾燥(MgSO4)萃取物、過濾且濃縮。在真空中乾燥固體得到6.9 mg(46%)所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{21}H_{25}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 426.2；實驗值：426.0。

實例108. 1-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



【0255】 在室溫下歷經週末攪拌1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(15 mg，0.024 mmol，來自實例1，步驟7之第一峰之對掌性中間物)、三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(6.8 mg，0.029 mmol)及三乙胺(12 μL，0.085 mmol)於二氯甲烷(0.3 mL)中之混合物。蒸發溶劑且粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到4.5 mg(39%)所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{21}H_{25}ClF_3N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.1。

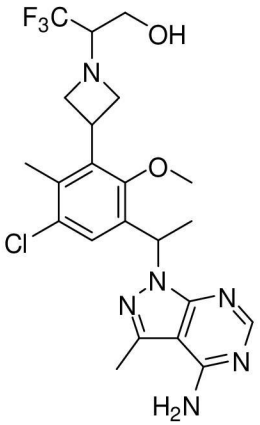
實例110. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-*N*-甲基丙醯胺三氟乙酸鹽



【0256】 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙

基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(26 mg，0.067 mmol，來自實例1，步驟7之峰1之對掌性中間物)、(2*R*)-2-溴丙酸(7.3 μL，0.081 mmol)及三乙胺(19 μL，0.13 mmol)於乙腈(0.8 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。反應未完成，因此將其加熱至50℃。在4小時之後，蒸發溶劑。向粗殘餘物中添加氯化甲基銨(4.5 mg，0.067 mmol)、*N,N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)、三乙胺(19 μL，0.13 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(45 mg，0.10 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。添加反應混合物至含有飽和$NaHCO_3$之小瓶中且用EtOAc(2×)萃取。乾燥($MgSO_4$)有機物、過濾且濃縮。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到1.4 mg(3.6%)呈TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一非鏡像異構物。$C_{23}H_{31}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 472.2；實驗值：472.2。

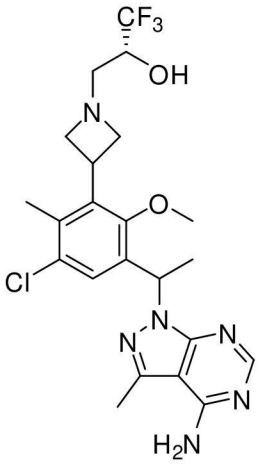
實例113. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



【0257】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20 mg，0.04 mmol，來自實例1，步驟7之峰1之對掌性中間物)及三乙胺(19 μL，

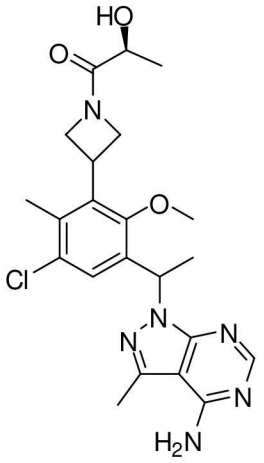
0.13 mmol)於乙腈(0.6 mL)中之混合物中添加2-溴-3,3,3-三氟丙-1-醇(來自Synquest Labs，9.2 mg，0.048 mmol)。添加*N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)，此舉產生澄清溶液，將其在70℃下攪拌隔夜。混合物用水稀釋且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到6.6 mg(30%)所要產物。產物以非鏡像異構物之混合物形式分離。$C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 499.2；實驗值：499.1。

實例115. (2*R*)-3-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇



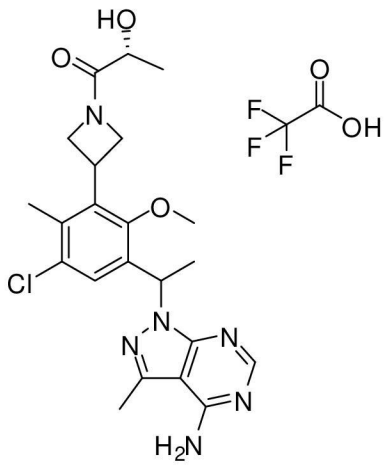
【0258】在微波中在120℃下加熱1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20 mg，0.044 mmol，來自實例1，步驟7之峰1之對掌性中間物)、(2*R*)-2-(三氟甲基)環氧乙烷(9.4 μL，0.11 mmol)及三乙胺(18 μL，0.13 mmol)於乙醇(0.3 mL)中之混合物25分鐘。混合物用MeOH稀釋且藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到6.2 mg(28%)所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{22}H_{27}ClF_3N_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 499.2；實驗值：499.1。

實例118. (2*S*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇



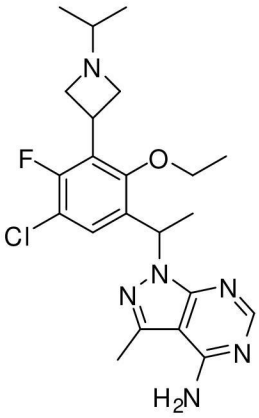
【0259】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(15 mg，0.033 mmol，來自實例1，步驟7，峰1之對掌性中間物)、(2*S*)-2-羥基丙酸(4.3 μL，0.049 mmol)(L-乳酸，85%水溶液)與三乙胺(14 μL，0.098 mmol)之混合物於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中之混合物中添加六氟磷酸*N,N,N′,N′*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)⁞尿(19 mg，0.049 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用MeOH稀釋且使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到3.0 mg(20%)所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{22}H_{28}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 459.2；實驗值：459.2。

實例121. (2*R*)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇三氟乙酸鹽



【0260】 此化合物係使用與實例118之程序類似之程序(自來自實例1，步驟7，峰1之對掌性物質起始)，用(R)-2-羥基丙酸替代(2S)-2-羥基丙酸(4.3 μL，0.049 mmol)、及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻替代六氟磷酸*N,N,N′,N′*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲來製備。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{22}H_{28}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 459.2；實驗值：459.2。

實例139. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺之鏡像異構物



步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮

【0261】 此化合物係根據實例13步驟3之程序，使用1-(5-氯-4-氟-2-羥基-3-碘苯基)乙酮及碘乙烷作為起始物質來製備。$C_{10}H_{10}ClFIO_2$

之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 342.9；實驗值：342.9。

步驟2. 3-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0262】 向配備有磁性攪拌棒及橡膠隔膜之圓底燒瓶裝入氯化鋰(3.9 g，91 mmol)。在140℃下在高真空下加熱燒瓶10分鐘且在冷卻至室溫之後用氮氣回填。添加鋅(6.0 g，91 mmol)且在140℃下在高真空下加熱燒瓶10分鐘並在冷卻至室溫之後用氮氣回填。經由注射器添加四氫呋喃(THF)(38 mL)及1,2-二溴乙烷(233 μL，2.70 mmol)。在60℃下加熱混合物10分鐘且接著冷卻至室溫。添加氯三甲基矽烷(68 μL，0.54 mmol)及含碘(69 mg，0.27 mmol)之THF(1 mL)且在60℃下攪拌所得混合物10分鐘，接著冷卻至室溫。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(12.17 g，42.99 mmol)於THF(10 mL)中之溶液且在40℃下攪拌混合物1小時並在室溫下攪拌混合物1小時。在高真空下將裝有1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮(13.0 g，38.0 mmol)、乙酸鈀(170 mg，0.76 mmol)、2'-(二環己基膦基)-*N,N,N',N'*-四甲基聯苯-2,6-二胺(660 mg，1.5 mmol)及甲苯(35 mL)之另一燒瓶抽空且用氮氣回填。冷卻混合物至0℃且經由注射器緩慢添加以上製備之鋅試劑。在添加之後，加熱反應至50℃隔夜。反應溶液於EtOAc與飽和NH_4Cl溶液之間分配。分離各層且水層進一步用EtOAc(2×)萃取。合併之有機物用水、鹽水洗滌，接著經MgSO4乾燥，且濃縮。粗混合物在矽膠管柱上純化得到呈橙色油狀之所要產物(6.3 g，45%)。$C_{18}H_{23}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 394.1；實驗值：394.1。

步驟3. 3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0263】此化合物係根據實例13步驟5之程序，使用3-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯及四氫硼酸鈉作為起始物質來製備。$C_{18}H_{25}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 396.1；實驗值：396.1。

步驟4. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0264】此化合物係根據實例13步驟6之程序，使用3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(外消旋)及三聚氯化氰作為起始物質來製備。

步驟5. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0265】向3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.10 g，7.37 mmol)、碳酸銫(3.2 g，10 mmol)及碘化鉀(111 mg，0.670 mmol)於DMF(20 mL)中之混合物中添加3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.63 g，6.70 mmol)且在90℃下攪拌混合物3小時。在真空中移除溶劑。殘餘物用乙酸乙酯及水稀釋。水層用乙酸乙酯萃取兩次。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠管柱上(用100%乙酸乙酯溶離)純化得到呈泡沫狀之所要產物(2.15 g，63%)。$C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.2；實驗值：505.2。

步驟6. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

【0266】向3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(275 mg，

0.544 mmol)於二氯甲烷(2.4 mL)中之溶液中添加4.0 M氯化氫之二噁烷溶液(1.1 mL，4.4 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液6小時。在減壓下移除溶劑得到呈白色固體狀之所要產物(250 mg，96%)。$C_{19}H_{23}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 405.2；實驗值：405.1。

步驟7. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

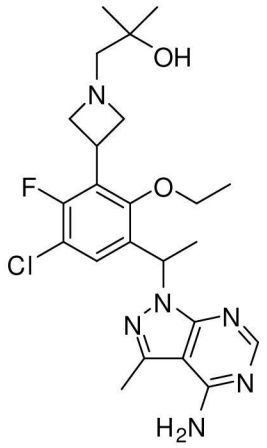
【0267】向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(49 mg，0.10 mmol)、丙酮(8.28 μL，0.113 mmol)及三乙胺(44.3 μL，0.318 mmol)於二氯甲烷(0.67 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉樹脂(89 mg，0.20 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且濃縮並接著藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05% TFA之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到外消旋產物。LCMS：實驗值：m/z = 447.2 $(M+H)^+$。外消旋混合物藉由對掌性HPLC(管柱IA，用5%乙醇/95%己烷在流速18 mL/min下溶離)分離得到兩個峰(異構物1：9.5 mg，21%；異構物2：9.2 mg，20%)。

【0268】異構物1(首先溶離，滯留時間：4.4分鐘)：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.70 (m, 5H), 2.91 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.66 (d, 3H), 1.31 (t, 3H), 0.81 (m, 6H) ppm；$C_{22}H_{29}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 447.2；實驗值：447.2。

【0269】異構物2(其次溶離，滯留時間：19.5分鐘)：$C_{22}H_{29}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 447.2；實驗值：

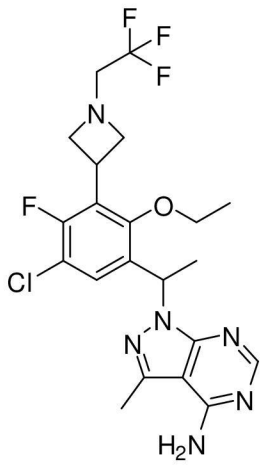
447.2。

實例140. 1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇



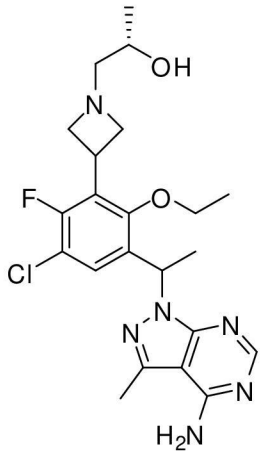
【0270】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(20 mg，0.042 mmol，來自實例139，步驟6之外消旋中間物)及三乙胺(18 μL，0.12 mmol)於乙醇(1 mL)中之混合物中添加2,2-二甲基-環氧乙烷(6.98 μL，0.0837 mmol)。在微波反應器中在120℃下加熱所得混合物45分鐘。反應用甲醇稀釋且經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈白色固體狀之所要產物(3.4 mg，17%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{23}H_{31}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 477.2；實驗值：477.3。

實例141 1-(1-{5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



【0271】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(19 mg，0.040 mmol，來自實例139，步驟6之外消旋中間物)及三乙胺(20 μL，0.14 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之混合物中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(11 mg，0.048 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且粗混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(3.8 mg，19%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{24}ClF_4N_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 487.2；實驗值：487.1。

實例149 (2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯

-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯之鏡像異構物

【0272】外消旋混合物藉由對掌性HPLC(管柱IA，用5%乙醇/95%己烷在流速18 mL/min下溶離)分離得到兩個峰；異構物1(首先溶離)：滯留時間：16.8分鐘；$C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.2；實驗值：505.2；異構物2(其次溶離)：滯留時間：19.5分鐘；$C_{24}H_{31}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 505.2；實驗值：505.2。

步驟2 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

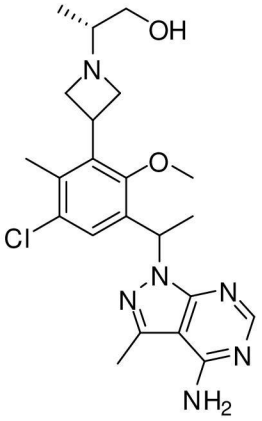
【0273】此化合物係使用與實例139步驟6之程序類似之程序，用3-{3-[(1S)-1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自對掌性分離之第一峰)作為起始物質來製備。$C_{19}H_{23}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 405.2；實驗值：405.1。

步驟3. (2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇

【0274】向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(46 mg，0.11 mmol)(來自異構物1)及三乙胺(50 μL，0.4 mmol)於異丙醇(0.3 mL)中之混合物中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(16 μL，0.23 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物3小時。在冷卻之後，混合物用乙腈稀釋且藉由RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(12 mg，23%)。產物分離為單一非鏡像異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (s, 1H), 7.38

(d, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.76-3.60 (m, 6H), 2.99 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 0.93 (d, 3H) ppm；$C_{22}H_{29}ClFN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 463.2；實驗值：463.2。

實例156. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-1-醇



步驟1. (2S)-2-溴丙酸甲酯

【0275】 在0℃下添加DMF(28 μL，0.36 mmol)至(2S)-2-溴丙酸(0.552 g，3.61 mmol)及乙二醯氯(0.61 mL，7.2 mmol)於二氯甲烷(4.6 mL)中之混合物中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且用甲醇(1.5 mL，36 mmol)及吡啶(0.44 mL，5.4 mmol)處理。在室溫下攪拌反應溶液2小時。反應溶液用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到所要產物(0.51 g，85%)。

步驟2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸甲酯

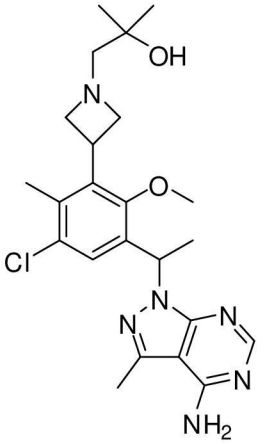
【0276】 向1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(20.1 mg，0.0475 mmol，來自實例1，步驟7之對掌性中間物)於乙腈(1 mL)中之溶液中

添加三乙胺(23 μL，0.17 mmol)及(2*S*)-2-溴丙酸甲酯(9.5 mg，0.057 mmol)。在室溫下攪拌反應溶液4小時。移除溶劑得到所要產物(6.2 mg，28%)。$C_{23}H_{30}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =473.2；實驗值：473.3。

步驟3. (2R)-2-(3-{3-[(1S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-1-醇

【0277】在0℃下用含1.0 M氫化二異丁基鋁之甲苯(0.1 mL，0.1 mmol)處理(2*R*)-2-(3-{3-[(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸甲酯(6.2 mg，0.013 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液3小時。反應用甲醇淬滅且用製備型RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.8 mg，14%)。產物分離為單一非鏡像異構物。$C_{22}H_{30}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =445.2；實驗值：445.1。

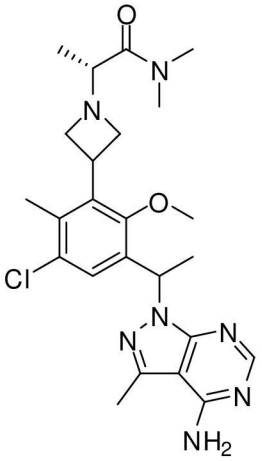
實例158. 1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇



【0278】此化合物係使用與實例140類似之程序，用1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-

d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(來自實例1，步驟7之對掌性中間物)及2,2-二甲基-環氧乙烷作為起始物質來製備。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{23}H_{32}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =459.2；實驗值：459.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (s, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.16 (s, 1 H), 6.14 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.85(m, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.63 (d, 3H), 0.98 (s, 6H) ppm。

實例159. (2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-*N*,*N*-二甲基丙醯胺



步驟1. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸

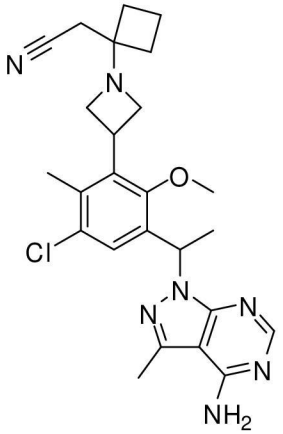
【0279】 向(2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸甲酯(來自實例156步驟2之對掌性中間物)(13 mg，0.027 mmol)於乙腈(0.6 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(2.4 mg，0.10 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應溶液用乙酸乙酯及1 M HCl溶液稀釋。分離有機層且經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到所要產物(10.2 mg，83%)。$C_{22}H_{28}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 459.2；實驗

值：459.1。

步驟2. (2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-N,N-二甲基丙醯胺

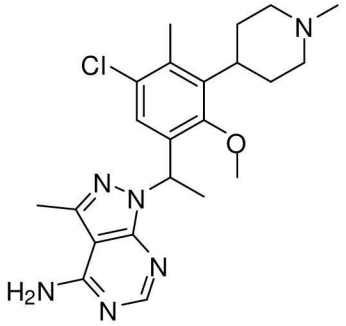
【0280】在室溫下向(2*R*)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙酸(4 mg，0.009 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(4 mg，0.009 mmol)於DMF(0.3 mL)中之溶液中添加三乙胺(4 μL，0.03 mmol)及二甲胺鹽酸鹽(0.9 mg，0.01 mmol)。攪拌反應混合物1小時，接著用甲醇稀釋且藉由製備型RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.7 mg，63%)。產物分離為單一非鏡像異構物。$C_{24}H_{33}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 486.2；實驗值：486.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.0-2.9 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.98 (d, 3H) ppm。

實例161. [1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)環丁基]乙腈



【0281】 向1-[(1-(3-氮雜環丁烷-3-基-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(10 mg，0.022 mmol，來自實例1，步驟7之對掌性中間物)於乙腈(0.1 mL)中之溶液中依次添加亞環丁基乙腈(4.1 mg，0.044 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(13 μL，0.087 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用乙腈稀釋且藉由製備型RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(4.3 mg，41%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{25}H_{31}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.0。

實例163. 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟1. 4-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0282】 此化合物係使用與實例139步驟2之程序類似之程序，用1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮及4-碘哌啶-1-甲酸第三丁酯作為起始物質來製備。$C_{20}H_{28}ClNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 404.1；實驗值：404.1。

步驟2. 4-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0283】 此化合物係根據實例13步驟5之程序，使用4-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯及四氫硼酸鈉作為起

始物質來製備。$C_{20}H_{30}ClNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 406.1；實驗值：406.1。

步驟3. 4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0284】此化合物係根據實例13步驟6之程序，使用4-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(外消旋)及三聚氯化氰作為起始物質來製備。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (s, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (bs, 1H), 2.78 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.78 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm。

步驟4. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0285】此化合物係根據實例139步驟5之程序，使用4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯及3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺作為起始物質來製備。$C_{26}H_{36}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 515.3；實驗值：515.2。

步驟5. 1-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-哌啶-4-基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽

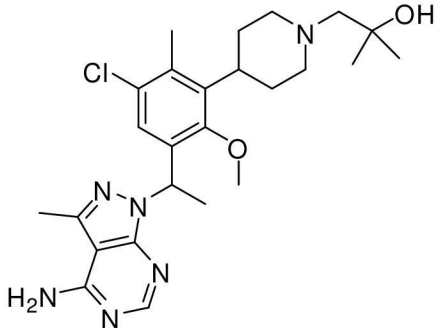
【0286】此化合物係根據實例139步驟6之程序，使用4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}哌啶-1-甲酸第三丁酯作為起始物質來製備。$C_{21}H_{28}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 415.2；實驗值：415.2。

步驟6. 1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0287】此化合物係根據實例139步驟7之程序，使用1-[1-(5-氯-

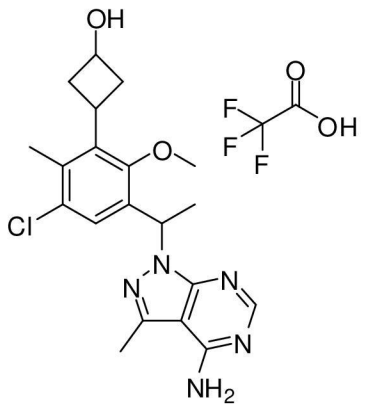
2-甲氧基-4-甲基-3-哌啶-4-基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽及甲醛作為起始物質來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{22}H_{30}ClN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.1。

實例164. 1-(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇



【0288】 此化合物係使用與實例140之程序類似之程序，用1-[1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-哌啶-4-基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(來自實例163，步驟5之外消旋中間物)及2,2-二甲基-環氧乙烷作為起始物質來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{36}ClN_6O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =487.3；實驗值：487.3。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.05 (s, 1H), , 7.24 (bs, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 6H), 1.63 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.03 (s, 6H) ppm。

實例166. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}環丁醇三氟乙酸鹽



步驟1. 1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮

【0289】將1-(5-氯-3-碘-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(1.0 g，3.2 mmol，來自實例1，步驟2)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(0.66 mL，3.9 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(0.26 g，0.32 mmol)及碳酸鉀(1.3 g，9.4 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之混合物用N_2脫氣且在80℃下加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，反應混合物用水及乙酸乙酯稀釋。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且在矽膠管柱上(用含0%至10% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(0.60 g，82%)。$C_{12}H_{14}ClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =225.1；實驗值：225.1。

步驟2. 3-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)環丁酮

【0290】向1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮(530 mg，2.4 mmol)於乙醚(10 mL)中之溶液中添加鋅-銅偶(1.8 g，14 mmol)。在40℃下加熱反應混合物且歷經2小時緩慢添加三氯乙醯氯(1.4 mL，13 mmol)及磷醯氯(1.2 mL，13 mmol)於1,2-二甲氧基乙烷(3 mL)中之溶液。在添加之後，反應混合物在回流下攪拌隔夜。反應用飽和$NaHCO_3$溶液淬滅且用乙醚稀釋。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。在室溫下攪拌含殘餘物及鋅(0.31 g，4.7 mmol)之乙酸(10 mL)2小時且接著回流隔夜。再添加一份鋅且再回流4小

時。混合物用水稀釋且用乙醚萃取。有機相連續用飽和$NaHCO_3$溶液、水及鹽水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥且濃縮。粗物質用急驟層析(用含0%至30%乙酸乙酯之己烷溶離)純化得到所要產物(0.17 g，27%)。$C_{14}H_{16}ClO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z =267.1；實驗值：267.0。

步驟3. 3-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]環丁醇

【0291】此化合物係根據實例13步驟5之程序，使用3-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)環丁酮及四氫硼酸鈉作為起始物質來製備。$C_{14}H_{19}ClO_3Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 293.1；實驗值：293.1。

步驟4. 3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]環丁醇

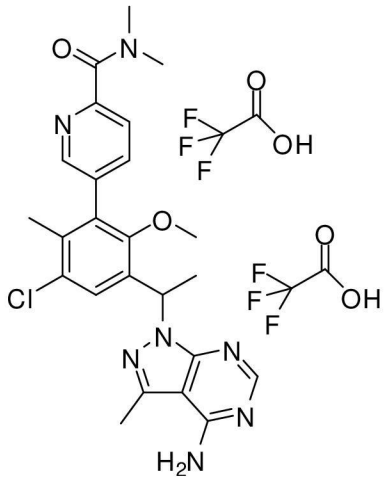
【0292】向3-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]環丁醇(170 mg，0.628 mmol)於二甲亞碸(1 mL)中之溶液中添加三聚氯化氰(64 mg，0.34 mmol)。在攪拌隔夜之後，反應混合物用乙醚及水稀釋。水層用乙酸乙酯萃取一次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗物質用矽膠管柱純化得到所要產物(39.6 mg，22%)。$C_{14}H_{18}ClO_2$之LCMS計算值：$(M-Cl)^+$: m/z = 253.1；實驗值：253.2。

步驟5. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}環丁醇三氟乙酸鹽

【0293】此化合物係根據實例139步驟5之程序，使用3-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]環丁醇及3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺作為起始物質來製備。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{20}H_{25}ClN_5O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 402.2；實驗值：

402.2。

實例167. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮

【0294】 向1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(5.00 g，25.2 mmol，來自Oakwood)於乙酸(100 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(4.93 g，27.7 mmol)且在100℃下加熱所得混合物18小時。在冷卻至環境溫度之後，反應混合物在真空中濃縮，接著用飽和碳酸氫鈉中和，濾出不溶性丁二醯亞胺。濾液用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且接著在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠上用含0%至50% EtOAc之己烷溶離純化得到所要產物(2.66 g，38%)。$C_{10}H_{11}BrClO_2$ 之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 277.0；實驗值：277.0。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.70 (1H, s), 3.77 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.50 (3H, s) ppm。

步驟2. 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇

【0295】 在0℃下添加四氫硼酸鈉(0.31 g，8.1 mmol)至1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(1.5 g，5.4 mmol)於甲醇(25 mL)中之混

合物中且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。移除溶劑且所得殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至40% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(0.30 g，90%)。

步驟3. 3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯

【0296】在室溫下攪拌三聚氯化氰(1.7 g，9.2 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(710 μL，9.2 mmol)之混合物10分鐘且接著添加1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙醇(來自實例16，步驟1)(1.72 g，6.15 mmol)於二氯甲烷(34 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至10% EtOAc之己烷溶離純化，得到所要產物(1.01 g，60%)。

步驟4. 1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

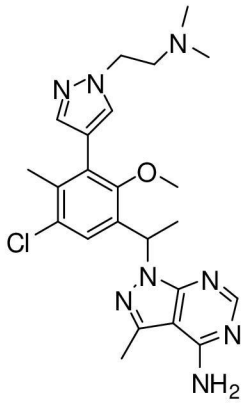
【0297】在140℃下攪拌3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-甲氧基-2-甲基苯(150 mg，0.503 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(110 mg，0.76 mmol，ACES Pharma產品清單，條目號47024)、碘化鉀(9.0 mg，0.05 mmol)及碳酸銫(330 mg，1.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物1小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至70% EtOAc之CH_2Cl_2溶離純化，得到所要產物(103 mg，50%)。$C_{16}H_{18}BrClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 410.0；實驗值：410.2。將外消旋產物施加在Phenomenex Lux-纖維素1管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含5%乙醇之己烷在流速18 mL/min

下溶離，每次注射約13 mg，得到兩種鏡像異構物。峰1，滯留時間：12.35分鐘；峰2，滯留時間：14.98分鐘。

步驟5. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

【0298】將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(25 mg，0.061 mmol)(來自先前步驟對掌性分離之第一峰)、*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(25 mg，0.091 mmol，來自PepTech公司胺基酸類似物及硼酸叢書，條目號BE1622-1)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.9 mg，0.012 mmol)於乙腈(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(2.9 mg，6.7%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.78 (2H, br s), 8.48 (1H, m), 8.36 (1H, s), 7.86 (1H, br s), 7.65 (1H, br s), 7.58 (1H, s), 6.33 (1H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.19 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.81 (3H, d, *J* = 7.0 Hz) ppm。

實例183. 1-[1-(5-氯-3-{1-[2-(二甲基胺基)乙基]-1*H*-吡唑-4-基}-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



步驟1. 1-(2-氯乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1H-吡唑

【0299】 在75℃下攪拌4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.39 g，2.0 mmol)、1-溴-2-氯乙烷(0.3 mL，3 mmol)及碳酸銫(1.3 g，4.0 mmol)於乙腈(6 mL)中之混合物5小時。混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水，鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮並藉由層析用己烷/EtOAc(最大EtOAc 30%)溶離來純化產物(0.45 g，88%)。$C_{11}H_{19}BClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 257.1；實驗值：257.0。

步驟2. N,N-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙胺

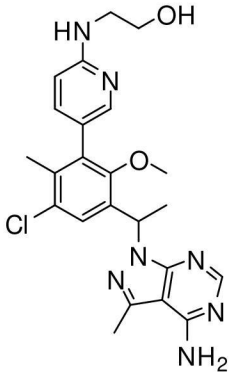
【0300】 1-(2-氯乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.10 g，0.39 mmol)、碘化鈉(58 mg，0.39 mmol)及含2.0 M二甲胺之THF(1.0 mL，2.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。移除溶劑得到所要產物，其用於下一步驟中。$C_{13}H_{25}BN_3O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 266.2；實驗值：266.3。

步驟3. 1-[1-(5-氯-3-{1-[2-(二甲基胺基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0301】 將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-

1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4之峰1，10 mg，0.024 mmol)、*N,N*-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]-乙胺(8.6 mg，0.036 mmol)、碳酸鈉(5.2 mg，0.049 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(4.0 mg，0.0049 mmol)於乙腈(0.5 mL)/水(0.1 mL)中之混合物抽真空且用N_2再填充並在95℃下攪拌2小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(3.1 mg，28%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{23}H_{30}ClN_8O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.2。

實例184. 2-[(5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-基)胺基]乙醇



步驟1. 1-{1-[5-氯-3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

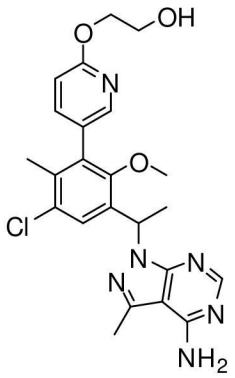
【0302】將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4之峰1，25.0 mg，0.06 mmol)、2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶(20. mg，0.088 mmol)、碳酸鈉(12 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.5 mg，0.012 mmol)於

乙腈(1 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且在95℃下攪拌2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 5%)溶離純化。$C_{21}H_{21}ClFN_6O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 427；實驗值：427.2。

步驟2. 2-[(5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-基)胺基]乙醇

【0303】 在130℃下攪拌1-{1-[5-氯-3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10 mg，0.023 mmol)及乙醇胺(0.10 mL)於1-丁醇(1 mL)中之混合物5小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.6 mg，15%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{23}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 468.2；實驗值：468.2。

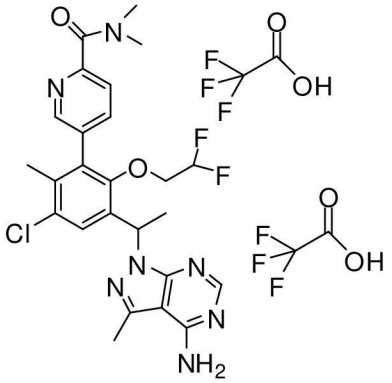
實例188. 2-(5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)吡啶-2-基氧基)乙醇



【0304】 添加氫化鈉(20 mg，0.5 mmol)至1,2-乙烷二醇(0.5 mL，9 mmol)中且在室溫下攪拌混合物10分鐘。此時添加1-{1-[5-氯-3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧

啶-4-胺(10 mg，0.023 mmol)且反應接著在110℃下攪拌隔夜。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.8 mg，17%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{23}H_{26}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.1。

實例189. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



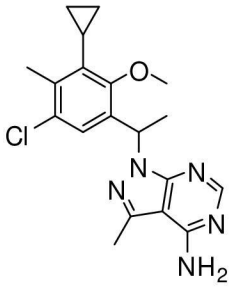
步驟1. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-羥基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺

【0305】 在-78℃下添加含1.0 M三溴化硼之CH_2Cl_2(250 μL，0.25 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-*N*,*N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(實例167，步驟5，(第一峰)60 mg，0.13 mmol)於二氯甲烷(1.2 mL)中之混合物中且接著使反應升溫至室溫。此時，添加濃HCl(0.1 mL)且攪拌混合物4小時。反應藉由添加飽和$NaHCO_3$淬滅。接著用二氯甲烷萃取混合物。合併之萃取物用鹽水洗滌，乾燥且濃縮得到所要粗產物(40 mg，68%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{23}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 466.2；實驗值：466.2。

步驟2. 5-[3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-(2,2-二氟乙氧基)-6-甲基苯基]-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺

【0306】在0℃下添加偶氮二甲酸二異丙酯(13 μL，0.064 mmol)至5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-羥基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基吡啶-2-甲醯胺(15.0 mg，0.0322 mmol)、2,2-二氟乙醇(7.9 mg，0.096 mmol，來自Alfa Aesar，條目號B22201)及三苯膦(17 mg，0.064 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之混合物中且接著在室溫下攪拌反應24小時。粗物質經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(1.6 mg，6.6%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{25}H_{27}ClF_2N7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 530.2；實驗值：530.2。

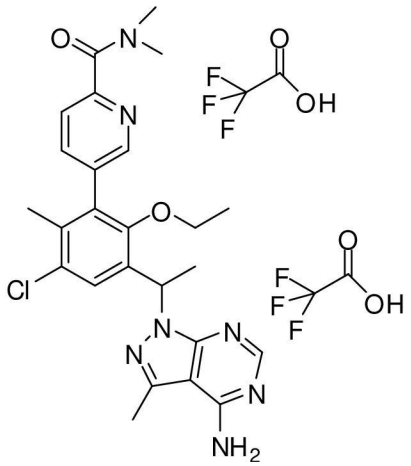
實例192. 1-[1-(5-氯-3-環丙基-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



【0307】向微波小瓶中添加1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(15 mg，0.037 mmol，來自實例167，步驟4之峰1)、環丙基三氟硼酸鉀(8 mg，0.06 mmol，來自Frontier Scientific，條目號C10298)、磷酸鉀(23 mg，0.11 mmol)及肆(三苯膦)鈀(4.2 mg，0.0036 mmol)及接著甲苯(0.3 mL)/水(0.1 mL)。密封小瓶且用N_2脫氣三次。在110℃下加熱反應20小時。粗物質使用

RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(1.1 mg，8%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{19}H_{23}ClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 372.2；實驗值：372.2。

實例195. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-*N*,*N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙酮

【0308】 向圓底燒瓶中置放含1-(3-溴-5-氯-2-羥基-4-甲基苯基)乙酮(6.0 g，23 mmol)之無水DMF(22.8 mL)。接著依次添加碳酸鉀(6.3 g，46 mmol)及碘乙烷(2.73 mL，34.2 mmol)。在60℃下攪拌所得懸浮液2小時。將混合物傾入100 mL水中且用200 mL乙醚萃取。分離有機層、合併且用水及飽和NaCl溶液洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到6.0 g褐色油狀物。$C_{11}H_{13}BrClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 293.0；實驗值：293.0。

步驟2. 1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙醇

【0309】 在0℃下添加四氫硼酸鈉(0.31 g，8.1 mmol)至1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙酮(1.5 g，5.4 mmol)於甲醇(25 mL)中之混

合物中且在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。移除溶劑且所得殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，接著經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至30% EtOAc之己烷溶離純化(0.30 g，90%)。

步驟3. 3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-乙氧基-2-甲基苯

【0310】在室溫下攪拌三聚氯化氰(1.7 g，9.2 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(710 μL，9.2 mmol)之混合物10分鐘且接著添加1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙醇(1.72 g，6.15 mmol)於二氯甲烷(34 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至10% EtOAc之己烷溶離純化(1.01 g，60%)。

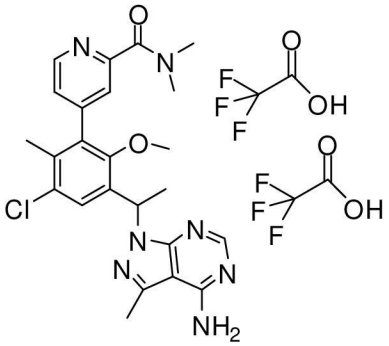
步驟4. 1-(1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0311】在140℃下攪拌3-溴-1-氯-5-(1-氯乙基)-4-乙氧基-2-甲基苯(150 mg，0.50 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(110 mg，0.76 mmol)、碘化鉀(9 mg，0.05 mmol)及碳酸銫(330 mg，1.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物1小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析用含0%至70% EtOAc之CH_2Cl_2溶離純化(103 mg，50%)。$C_{17}H_{20}BrClN_5O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 423.1；實驗值：423.0。將外消旋產物施加於Phenomenex Lux-纖維素1管柱(21.1×250 mm，5微米粒度)上，用含4%乙醇之己烷在流速18 mL/min下溶離，每次注射約13 mg，得到兩種鏡像異構物。峰1，滯留時間：8.64分鐘；峰2，滯留時間：10.64分鐘。

步驟5. 5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

【0312】將1-[1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(25 mg，0.061 mmol)(來自先前步驟對掌性分離之第一峰)、*N,N*-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲醯胺(25 mg，0.09 mmol)、碳酸鈉(13 mg，0.12 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(9.9 mg，0.012 mmol)於乙腈(0.8 mL)/水(0.3 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，過濾混合物且濾液經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物(2.3 mg，5%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{25}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 494.2；實驗值：494.2。

實例200. 4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-*N,N*-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)



步驟1. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈

【0313】將1-[1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-

1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(來自實例167，步驟4之峰1，322 mg，0.76 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)吡啶-2-甲腈(210 mg，0.91 mmol，來自Combi-Blocks目錄，條目號PN-0143)、碳酸鈉(130 mg，1.2 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(99 mg，0.12 mmol)於乙腈(5 mL)/水(2 mL)中之混合物用N_2脫氣且在95℃下攪拌反應2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物(0.28 g，85%)藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 6%)溶離來純化。$C_{22}H_{21}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.1；實驗值：434.1。

步驟2. 4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)吡啶甲酸二鹽酸鹽

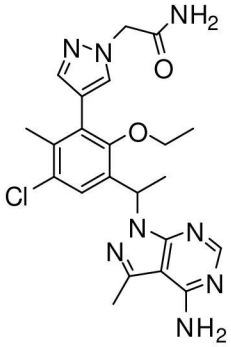
【0314】 添加1.0 M氫氧化鈉(2.9 mL，2.9 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲腈(0.250 g，0.576 mmol)於乙醇(4.0 mL)中之混合物中且在95℃下加熱所得混合物6小時。此時，添加濃HCl以將pH值調節至約3。移除溶劑且殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{22}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 453.1；實驗值：453.2。

步驟3. 4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶甲醯胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

【0315】 在0℃下添加含2.0 M二甲胺之THF(2.0 mL，4.0 mmol)至4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-甲酸(250 mg，0.552 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(370 mg，0.83 mmol)於*N,N*-二甲基甲

醯胺(4 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(0.23 mL，1.6 mmol)。攪拌反應1小時。粗混合物經RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈雙TFA鹽形式之所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{24}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 480.2；實驗值：480.2。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.67 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 6.32 (q, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.80 (d, 3 H) ppm。

實例203. 2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-1*H*-吡唑-1-基)乙醯胺



步驟1. [4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙酸第三丁酯

【0316】在0℃下添加含1.0 M第三丁醇鉀之THF(2.4 mL，2.4 mmol)至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑(0.39 g，2.0 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(6.0 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。在冷卻至0℃之後，向混合物中添加溴乙酸第三丁酯(0.5 mL，3 mmol)。在室溫下攪拌反應2小時，接著用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物(0.5 g，81%)藉由層析用己烷/EtOAc(最大EtOAc 30%)溶離來純

化。$C_{15}H_{26}BN_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 309.2；實驗值：309.1。

步驟2. (4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1H-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯

【0317】將1-[1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(70 mg，0.16 mmol)(來自實例195，步驟4之第一峰)、[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酸第三丁酯(65 mg，0.21 mmol)、碳酸鈉(30. mg，0.28 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(23 mg，0.028 mmol)於乙腈(3 mL)/水(0.7 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌2小時。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。產物(65 mg，78%)藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 5%)溶離純化。$C_{26}H_{33}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 526.2；實驗值：526.3。

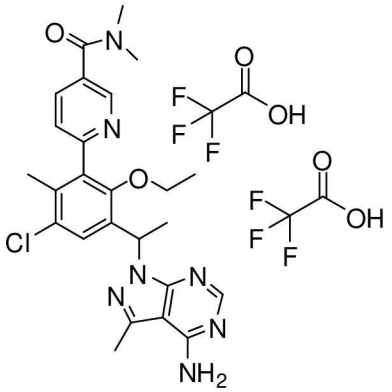
步驟3. (4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1H-吡唑-1-基)乙酸雙三氟乙酸鹽

【0318】添加三氟乙酸(0.5 mL)至(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1*H*-吡唑-1-基)乙酸第三丁酯(0.065 g，0.12 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應4小時。移除溶劑得到粗產物，其用於下一步驟中。$C_{22}H_{25}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 470.2；實驗值：470.1。

步驟4. 2-(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1H-吡唑-1-基)乙醯胺

【0319】在室溫下添加碳酸銨(20 mg，0.21 mmol)至(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-1*H*-吡唑-1-基)乙酸雙三氟乙酸鹽(10 mg，0.021 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(10 mg，0.03 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.7 mL)中之溶液中，隨後添加三乙胺(8.8 μL，0.064 mmol)。攪拌反應1小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.5 mg，25%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{22}H_{26}ClN_8O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.2。

實例208. 6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺雙(三氟乙酸鹽)



步驟1. 1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

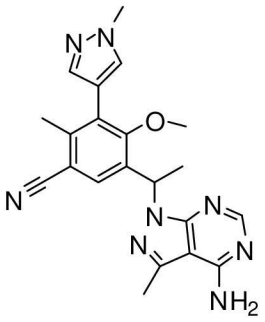
【0320】在室溫下將1-[1-(3-溴-5-氯-2-乙氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.050 g，0.12 mmol，來自實例195，步驟4之峰1)與含乙酸鉀(0.035 g，0.35 mmol)及4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧硼□東](0.060 g，0.24 mmol)之二甲亞碸(0.44 mL)組合於微波小瓶中。將其用氮氣脫氣且接

著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(0.01 g，0.01 mmol)。在油浴中加熱反應至105℃隔夜。使其冷卻，接著溶解於乙酸乙酯中且用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並濃縮。產物(15 mg，20%)藉由層析用CH_2Cl_2/MeOH(最大MeOH 10%)溶離來純化。$C_{23}H_{32}BClN_5O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 472.2；實驗值：472.3。

步驟2. 6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基菸鹼醯胺雙(三氟乙酸鹽)

【0321】將1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(15 mg，0.032 mmol)、6-氯-*N,N*-二甲基菸鹼醯胺(12 mg，0.064 mmol)、碳酸鈉(9.0 mg，0.085 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]-二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(6.9 mg，0.0085 mmol)於乙腈(0.9 mL)/水(0.2 mL)中之混合物用N_2脫氣且接著在95℃下攪拌隔夜。粗物質使用RP-HPLC((XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.05%三氟乙酸之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到呈TFA鹽形式之所要產物(2 mg，9%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{25}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 494.2；實驗值：494.2。

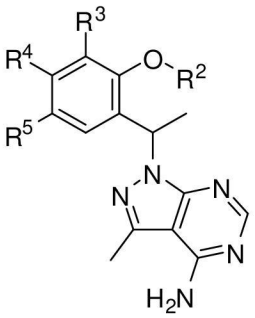
實例209. 5-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-4-甲氧基-2-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯甲腈

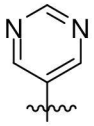
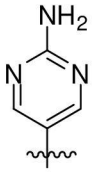


【0322】 添加預先形成之催化劑(0.05 mL，來自實例40)至1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(7.7 mg，0.019 mmol)、鋅(0.54 mg，0.0082 mmol)及氰化鋅(2.2 mg，0.019 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(0.3 mL)中之混合物中。將混合物用氮氣脫氣3次。在120℃下加熱反應1.5小時。粗物質使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(2.1 mg，27%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{21}H_{23}N_8O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 403.2；實驗值：403.2。

以下化合物之實驗程序及LCMS質譜資料(MS)概述於表1中。

表1

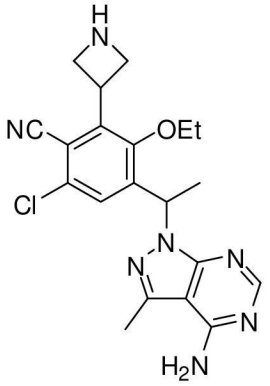


實例編號	名稱	R^2	R^4	R^5	R^3	鹽	程序[1]	MS $[M+H]^+$
168	1-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[2]	Me	Me	Cl		2TFA	167	425.1
169	1-(1-(3-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺[2]	Me	Me	Cl			167	425.1

[1]根據所列化合物之實驗程序合成；

[2]化合物分離為單一鏡像異構物。

實例212. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈



步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮

【0323】所要化合物係根據用以形成外消旋中間物之實例13，步驟3之程序，使用碘乙烷替代碘甲烷作為起始物質來製備，產率90%。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。$C_{10}H_{10}ClFIO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 342.9, 344.9；實驗值：342.9, 344.8。

步驟2. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈

【0324】1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮(7.3 g，21 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(80 mL)中之溶液用氰化鉀(2.1 g，32 mmol)處理且在40℃下攪拌5小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且傾入飽和碳酸氫鈉溶液/水(1:1)中。分離有機層，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗棕色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-30%)純化得到呈黃色固體狀之所要產物(6.1 g，81%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 3.93 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。$C_{11}H_{10}ClINO_2$之

LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 349.9；實驗值：349.9。

步驟3. 3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0325】 添加鋅(4.60 g，70.3 mmol)及烘乾之矽藻土(870 mg)至燒瓶中且在高真空下用熱風器加熱燒瓶5分鐘並接著用氮氣回填。依次添加*N,N*-二甲基乙醯胺(57 mL)及1,2-二溴乙烷(430 μL，5.0 mmol)且在70℃下加熱混合物10分鐘並接著冷卻至室溫。反應混合物用氯三甲基矽烷(630 μL，5.0 mmol)逐滴處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(18 g，62 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(28 mL)中之溶液逐滴處理(用水浴保持內部溫度低於40℃)且在40℃下加熱2小時。鋅-碘試劑(經由導管轉移)經塑料過濾器(適當密封以避免氛圍暴露)直接過濾至經氮氣吹拂之清潔乾燥燒瓶中。反應混合物用參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(720 mg，0.79 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(370 mg，1.6 mmol)處理且用氮氣脫氣數分鐘。反應混合物用4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈(14 g，41 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(130 mL)中之溶液(用氮氣脫氣)快速處理且在70℃下加熱2小時。反應混合物傾入飽和氯化銨溶液中且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(4×500 mL)及鹽水(1×500 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗製深色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(5%-45%)純化得到所要產物(14 g，88%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 4.42-4.20 (m, 5H), 3.80 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。$C_{15}H_{16}ClN_2O_4$之LCMS：$([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 323.1；實驗值：323.0。

步驟4. 3-[3-氯-2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0326】 (3a*S*)-1-甲基-3,3-二苯基四氫-3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]氧氮雜硼茂(9.7 g，35 mmol)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液用含1.0 M硼烷-THF錯合物之四氫呋喃(42 mL，42 mmol)處理且在20℃下攪拌15分鐘。冷卻反應混合物至-30℃且用3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(13 g，35 mmol)於四氫呋喃(110 mL)中之溶液緩慢處理。含有起始物質酮之燒瓶再用四氫呋喃(20 mL)沖洗且添加至反應混合物中。歷經30分鐘之時期使反應混合物升溫至0℃且在0℃下攪拌15分鐘。反應混合物在0℃下用水淬滅，傾入飽和碳酸氫鈉溶液中，且用乙酸乙酯萃取。分離水層且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗製深色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-70%)純化得到呈鏡像異構物之98:2混合物形式之呈黃色泡沫狀的所要產物(10.4 g，78%)(滯留時間= 7.73分鐘及9.41分鐘；ChiralPak AD-H管柱，4.6×150 mm，5微米粒度，用含5%乙醇之己烷在1 ml/min下溶離)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.56 (s, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.41-4.17 (m, 5H), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.12 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.49-1.37 (m, 15H)。$C_{15}H_{18}ClN_2O_4$之LCMS：$([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 325.1；實驗值：325.1。

步驟5. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0327】 在0℃下3-[3-氯-2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自步驟4之鏡像異構物之98:2混合物)(10

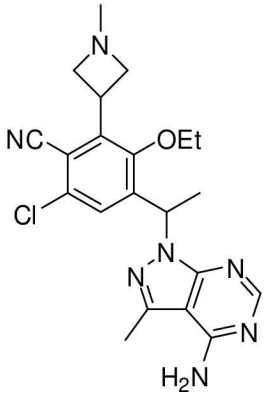
g，27 mmol)於二氯甲烷(260 mL)中之溶液依次用三乙胺(11 mL，82 mmol)及甲烷磺酸酐(7.1 g，41 mmol)處理且在0℃下攪拌15分鐘。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗甲磺酸酯，其不經進一步純化即使用。粗甲磺酸酯中間物於*N,N*-二甲基甲醯胺(140 mL)中之溶液用碳酸銫(13 g，41 mmol)及3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(4.7 g，31 mmol)處理且在60℃下加熱1小時。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析(100%二氯甲烷至含有3%甲醇之70%乙腈/30%二氯甲烷)純化得到呈鏡像異構物之95:5混合物形式之呈黃色泡沫狀的所要產物(8.7 g，對於2個步驟而言62%)(RT = 4.29分鐘及6.00分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-1管柱，4.6×150 mm，5微米粒度，用含15%乙醇之己烷在1 ml/min下溶離)。此物質藉由對掌性HPLC(Phenomenex Lux纖維素C-1管柱，21.2×250 mm，5微米粒度，用含15%乙醇之己烷在10 ml/min下溶離)分離得到7.0 g所要峰1物質(滯留時間8.20分鐘)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 8.24 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.48 (br s, 2H), 4.40-4.18 (m, 5H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H)。$C_{25}H_{31}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 512.2；實驗值：512.3。

步驟6. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈

【0328】 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(來自步驟

5之峰1鏡像異構物)(2.2 g，4.2 mmol)於二氯甲烷(11 mL)中之溶液用三氟乙酸(11 mL)逐滴處理且在室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物得到油狀物，其自乙醇(2×)再濃縮得到殘餘物。將此物質溶解於最小量之甲醇中，逐滴添加至冰冷飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)中，且用2:1二氯甲烷/異丙醇萃取若干次得到所要產物(1.8 g，定量)，其不經進一步純化即使用。少量所要產物藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 3.91-3.61 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{20}H_{23}ClN_7O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 412.2；實驗值：412.1。

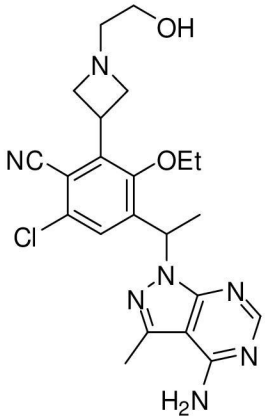
實例213. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈



【0329】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(實例212，步驟6中之對掌性中間物)(0.30 g，0.73 mmol)於甲醇(7.3 mL)中之溶液用甲醛(37%於水中)(0.54 mL，7.3 mmol)處理且其在室溫下攪拌5分鐘。反應混合物用氰基硼氫化鈉(0.092 g，1.5 mmol)處理且在室溫下攪拌2小時。反應

混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.16 g，50%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.27-6.18 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。$C_{21}H_{25}ClN_7O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 426.2；實驗值：426.2。

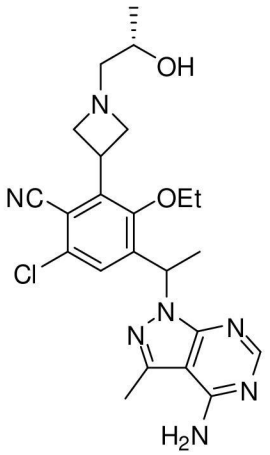
實例219. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



【0330】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(300 mg，0.74 mmol，來自實例212之對掌性中間物)於四氫呋喃(14 mL)中之溶液依次用三乙胺(260 μL，1.8 mmol)及2-溴乙醇(63 μL，0.89 mmol)逐滴處理且在60℃下攪拌6小時。反應混合物再用2-溴乙醇(26 μL，0.37 mmol)處理且在60℃下再攪拌6小時。反應混合物傾入飽和碳酸氫鈉溶液中且用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.15 g，44%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6)δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.36-6.25 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.1。

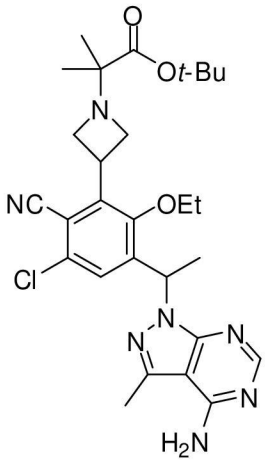
實例220. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-{1-[(2*S*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}苯甲腈



【0331】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(50 mg，0.12 mmol，來自實例212之對掌性中間物)於乙醇(1.7 mL)中之溶液用(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(21 μL，0.30 mmol)處理且在微波中在125℃下加熱15分鐘。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(27 mg，47%)。產物分離為單一非鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, J =

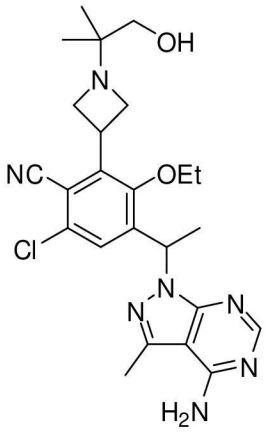
6.2 Hz, 3H)。$C_{23}H_{29}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 470.2；實驗值：470.2。

實例236. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸第三丁酯



【0332】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(0.38 g，0.92 mmol，來自實例212之對掌性中間物)於*N,N*-二甲基甲醯胺(4.6 mL)中之溶液依次用碳酸鉀(0.51 g，3.7 mmol)及2-溴-2-甲基丙酸第三丁酯(0.86 mL，4.6 mmol)處理且在60℃下加熱3小時。反應混合物傾入水中且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含甲醇之二氯甲烷(0%-10%)純化得到所要產物(0.43 g，83%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.12-3.97 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.62-3.48 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.05 (s, 6H)。$C_{28}H_{37}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 554.3；實驗值：554.3。

實例237. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



步驟1. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸雙(三氟乙酸鹽)

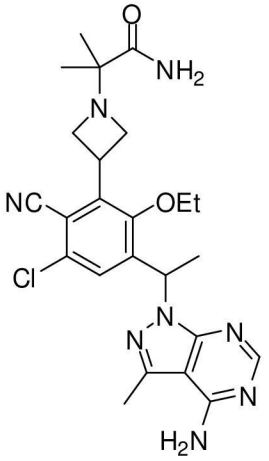
【0333】 將2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸第三丁酯(0.36 g，0.65 mmol，來自實例236之對掌性中間物)溶解於三氟乙酸(3.2 mL)/水(0.065 mL)之預混合溶液中且在室溫下攪拌3小時並在50℃下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物且自乙腈(2×)再濃縮得到呈膠狀之所要產物。此膠狀物用少量甲基-第三丁基醚處理，渦旋直至形成固體。傾析甲基-第三丁基醚且濃縮殘餘物得到所要產物(0.51 g，109%)，其不經進一步純化即使用。$C_{24}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 498.2；實驗值：498.3。

步驟2. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈

【0334】 冷卻2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸雙(三氟乙酸鹽)(0.10 g，0.16 mmol)於四氫呋喃(0.9 mL)中之溶液至-25℃，用4-甲基嗎啉(0.072 mL，0.65 mmol)及氯甲酸異丁酯(0.085 mL，

0.65 mmol)處理，且在-15℃下攪拌15分鐘。反應混合物經拋棄式過濾器濾筒過濾至另一圓底燒瓶中。接著冷卻此溶液至-20℃且逐滴添加四氫硼酸鈉(0.031 g，0.82 mmol)於最小量水中之溶液。反應混合物在-15℃下攪拌30分鐘，傾入水中，且用乙酸乙酯萃取。分離有機層，濃縮，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化得到所要產物(3.5 mg，4%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.04-3.88 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 3H), 3.12 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (s, 6H)。$C_{24}H_{31}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 484.2；實驗值：484.2。

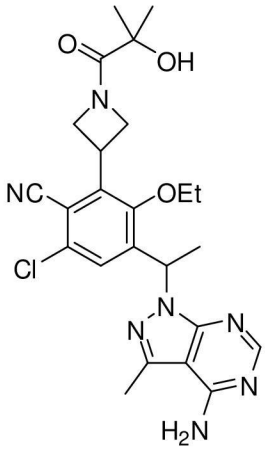
實例239. 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙醯胺



【0335】 2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸雙(三氟乙酸鹽)(0.05 g，0.069 mmol，來自實例237，步驟1之對掌性中間物)及含2.0 M氨之乙醇(0.17 mL，0.34 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1

mL)中之溶液用三乙胺(0.048 mL，0.35 mmol)及六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)鏻(0.046 g，0.10 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用幾滴水淬滅，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(25 mg，73%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.84-3.61 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 6H)。$C_{24}H_{30}ClN_8O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 497.2；實驗值：497.3。

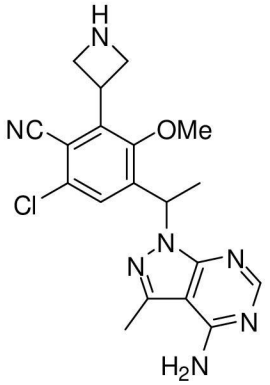
實例247. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



【0336】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈(0.04 g，0.097 mmol，來自實例212之對掌性中間物)及2-羥基-2-甲基-丙酸(0.012 g，0.12 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.54 mL)中之溶液依次用三乙胺(0.034 mL，0.24 mmol)及六氟磷酸*O*-(苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲(0.048 g，0.13 mmol)處理且在室溫下攪拌30分鐘。反應混合物用甲醇及乙腈稀

釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用甲醇/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(7 mg，14%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.25 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。$C_{24}H_{29}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 498.2；實驗值：498.2。

實例261. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈



步驟1. 4-乙醯基-6-氯-2-碘-3-甲氧基苯甲腈

【0337】 1-(5-氯-4-氟-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮(來自實例13，步驟3之中間物)(18 g，54 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液用氰化鉀(5.2 g，81 mmol)處理且在40℃下攪拌6小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且傾入飽和碳酸氫鈉溶液/水(1:1)中。分離有機層，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗製棕色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-30%)純化得到呈黃色固體狀之所要產物(11 g，61%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.60 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。$C_{10}H_8ClINO_2$之

LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 335.9；實驗值：335.9。

步驟2. 3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0338】 添加鋅(5.0 g，77 mmol)及烘乾之矽藻土(520 mg)至燒瓶中且在高真空下用熱風器加熱燒瓶5分鐘並接著用氮氣回填。依次添加*N,N*-二甲基乙醯胺(53 mL)及1,2-二溴乙烷(400 μL，4.6 mmol)且在70℃下加熱混合物15分鐘並接著冷卻至室溫。反應混合物用氯三甲基矽烷(580 μL，4.6 mmol)逐滴處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(16 g，58 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(26 mL)中之溶液逐滴處理(用水浴保持內部溫度低於40℃)且在40℃下加熱2小時。鋅-碘試劑(經由導管轉移)經塑料過濾器(適當密封以避免氛圍暴露)直接過濾至經氮氣吹拂之清潔乾燥燒瓶中。反應混合物用參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(670 mg，0.73 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(340 mg，1.5 mmol)處理且用氮氣脫氣數分鐘。反應混合物用4-乙醯基-6-氯-2-碘-3-甲氧基苯甲腈(13 g，39 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(120 mL)中之溶液(用氮氣脫氣)快速處理且在70℃下加熱2小時。反應混合物傾入飽和氯化銨溶液中且用乙酸乙酯(3× 300 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(4×500 mL)及鹽水(1×500 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗製深色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(5%-40%)純化得到所要產物(12 g，85%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.79 (s, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

步驟3. 3-[3-氯-2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0339】 (3a*S*)-1-甲基-3,3-二苯基四氫-3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]氧雜氮雜硼雜環戊烯(4.3 g，16 mmol)於四氫呋喃(46 mL)中之溶液用1.0 M硼烷-THF錯合物之四氫呋喃溶液(19 mL，19 mmol)處理且在20℃下攪拌15分鐘。冷卻反應混合物至-30℃且用3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(5.7 g，16 mmol)於四氫呋喃(49 mL)中之溶液緩慢處理。含有起始物質酮之燒瓶再用四氫呋喃(9 mL)沖洗且添加至反應混合物中。在添加完成之後，反應溫度為-20℃。歷經30分鐘之時期使反應混合物升溫至-5℃。反應混合物在0℃下用水淬滅，傾入飽和碳酸氫鈉溶液中，且用乙酸乙酯萃取。分離水層且用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗製深色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-100%)純化得到呈鏡像異構物之97:3混合物形式之呈米色泡沫狀的所要產物(5.5 g，97%)(滯留時間= 12.19分鐘及13.18分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-2管柱，4.6×150 mm，5微米粒度，用含8%乙醇之己烷在1 ml/min下溶離)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.62 (s, 1H), 5.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。$C_{14}H_{16}ClN_2O_4$之LCMS：$([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 311.1；實驗值：311.1。

步驟4. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0340】 在0℃下3-[3-氯-2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(8.6 g，23 mmol)(來自步驟3之鏡像異構物之97:3混合物)於二氯甲烷(220 mL)中之溶液依次用三乙胺(8.2 mL，

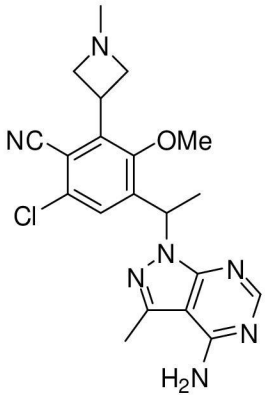
59 mmol)及甲烷磺酸酐(6.1 g，35 mmol)處理且在0℃下攪拌15分鐘。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用水及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗甲磺酸酯，其不經進一步純化即使用。冷卻粗甲磺酸酯中間物於*N,N*-二甲基甲醯胺(82 mL)中之溶液至0℃，用氫化鈉(1.2 g，30 mmol)(60%於礦物油中)處理，且在0℃下攪拌30分鐘。歷經10分鐘之時期，反應混合物用3-(3-氯-2-氰基-6-甲氧基-5-{1-[(甲基磺醯基)氧基]乙基}苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(11 g，24 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(170 mL)中之溶液逐滴處理且在0℃下攪拌30分鐘並在50℃下加熱1小時。反應混合物用水及飽和碳酸氫鈉溶液稀釋且用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。合併之有機萃取物用水(4×150 mL)及鹽水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析(2%甲醇/98%二氯甲烷至7%甲醇/93%二氯甲烷[二氯甲烷含有0.5%三乙胺])純化得到呈鏡像異構物之9:1混合物形式之所要產物(9.1 g，對於2個步驟而言77%)。此物質藉由對掌性HPLC(滯留時間 = 5.81分鐘及8.94分鐘；Chiracel AD-H管柱，20×250 mm，5微米粒度，用含10%乙醇之己烷在18 ml/min下溶離，每次注射10 mg)分離得到6.9 g所要峰1物質。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.25 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H)。$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS：$([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。

步驟5. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈

【0341】 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙

基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.7 g，3.3 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液用三氟乙酸(20 mL)處理且在室溫下攪拌20分鐘。濃縮反應混合物得到殘餘物，其用甲醇(50 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)稀釋。此水溶液用鹽水(50 mL)稀釋且用二氯甲烷/異丙醇之5:1混合物(5×100 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且濃縮得到所要產物(1.4 g，97%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{19}H_{21}ClN_7O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 398.1；實驗值：398.1。

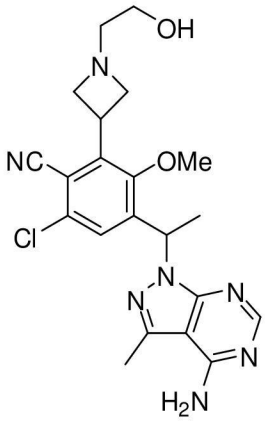
實例262. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈



【0342】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(50 mg，0.13 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液依次用氰基硼氫化鈉(20 mg，0.31 mmol)及甲醛(37%於水中)(37 μL，0.50 mmol)處理且在室溫下攪拌20分鐘。反應混合物用乙酸(170 μL，2.9 mmol)淬滅，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(30

mg，58%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br s, 2H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{20}H_{23}ClN_7O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 412.2；實驗值：412.1。

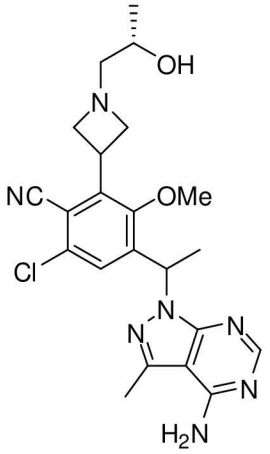
實例268. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈



【0343】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(400 mg，1.0 mmol)於四氫呋喃(14 mL)中之溶液用三乙胺(350 μL，2.5 mmol)及2-溴乙醇(85 μL，1.2 mmol)處理且在60℃下攪拌隔夜。濃縮反應混合物，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(0.14 g，31%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{21}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 442.2；實驗值：442.2。

【0344】 實例268及269之化合物係自實例261中之相同對掌性中間物合成。根據實例269中之晶體結構測定，在乙-1,1-二基之1位上之碳處的立體化學為S。因為實例268之化合物係自與實例269相同之對掌性中間物合成，所以一般技藝人士將預期在實例268之乙-1,1-二基之1位上的碳亦呈S組態。因此，咸信實例268之化合物為(S)-4-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈。

實例269. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-{1-[(2*S*)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基苯甲腈



【0345】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(2.5 g，6.3 mmol)於乙醇(130 mL)中之溶液用(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(1.1 mL，16 mmol)處理且在微波中在120℃下加熱25分鐘。濃縮反應混合物得到殘餘物，其藉由急驟管柱層析使用含甲醇之二氯甲烷(0%-10%；甲醇含有0.5%三乙胺)及藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)進行純化得到所要產物(0.76 g，26%)。產物分離為單一非鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H),

6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.75-1.69 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

實例269之化合物之晶體結構測定

C22,H26,N7,O2,CL1+H_2O

【0346】晶體資料：C22 H28 Cl F0 N7 O3，自ACN/水，無色，針狀，約0.500×0.070×0.050 mm，單斜晶，C2，a = 25.941(7)Å，b = 4.9767(13)Å，c = 17.787(5)Å，β= 101.967(4)°，體積=2246.3(10)$Å^3$，Z = 4，T =-100.℃，式量= 473.96，密度=1.401 g/cm^3，μ(Mo)= 0.21 mm^{-1}

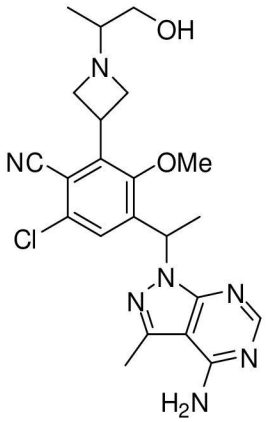
【0347】資料收集：Bruker SMART APEX-II CCD系統，MoKalpha輻射，標準聚焦管，陽極功率= 50 kV×42 mA，晶體至板之距離= 5.0 cm，512×512像素/幀，射束中心=(256.13, 253.14)，總幀數 = 704，振動/幀= 0.50°，暴露/幀= 120.1秒/幀，SAINT積分，hkl最小/最大=(-27, 34，-6, 6，-23, 11)，輸入shelx之資料= 7578，獨特資料= 5186，2θ範圍=3.20至56.74°，2θ 56.74之完成率= 99.70%，R(int-xl)= 0.0331，應用SADABS校正。

【0348】解析及細化：結構使用XS(Shelxtl)解析，使用shelxtl軟體套件細化，藉由F^2全矩陣最小平方細化，散射因子來自Int. Tab. Vol C表4.2.6.8及6.1.1.4，資料數= 5186，約束數= 2，參數數= 313，資料/參數比= 16.57，F^2擬合良度= 1.02，R指數[I>4σ (I)] R1 = 0.0524，wR2 = 0.1033，R指數(所有資料)R1 = 0.0826，wR2 = 0.1162，最大差異峰及谷=0.294及-0.221 e/$Å^3$，細化flack參數=0.05(8)，除NH2及水氫

之外的所有氫原子皆已使用騎式模型(riding model)加以理想化。

【0349】結果：不對稱單元含有如圖1中所示之一個分子及一個水分子，其中熱橢球體接近50%機率度。預期結構得到確認。基於在C21處之已知S組態確定絕對組態。在C7處之組態確定為S。flack參數亦確認組態正確。基於晶體結構，咸信實例269之化合物為4-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-((S)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈。晶體結構展示於圖1中。

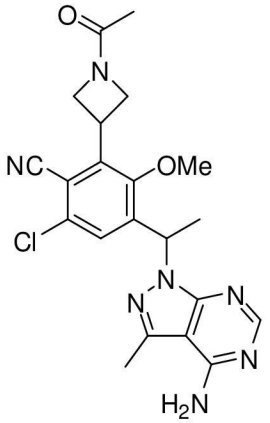
實例272及273. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥基-1-甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈之非鏡像異構物



【0350】4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(40 mg，0.10 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液依次用氰基硼氫化鈉(16 mg，0.25 mmol)及丙酮醇(28 μL，0.40 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用乙酸(100 μL，1.8 mmol)淬滅，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到呈非鏡像異構物之混合物形式之所要產物。此非鏡像異構物混合物藉由對掌性HPLC(RT = 3.70分鐘及6.58分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-4管柱，21.2×250 mm，5微米粒度，用含20%乙醇之己烷

在18 ml/min下溶離，每次注射5 mg)分離得到所要峰1異構物(化合物272)(19 mg，41%)及峰2異構物(化合物273)(23 mg，50%)。峰1：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.07-3.82 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。峰2：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

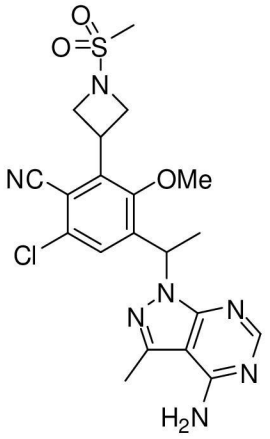
實例281. 2-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基苯甲腈



【0351】在0℃下4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(60 mg，0.15 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液依次用三

乙胺(53 μL，0.38 mmol)及乙醯氯(13 μL，0.18 mmol)處理且在20℃下攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(39 mg，59%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.57-4.36 (m, 3H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 6H)。$C_{21}H_{23}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 440.2；實驗值：440.1。

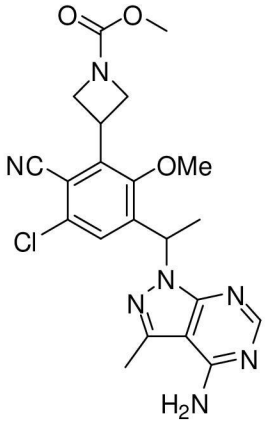
實例285. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈



【0352】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(40 mg，0.10 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液用三乙胺(35 μL，0.25 mmol)處理，冷卻至0℃，用甲烷磺醯氯(9.3 μL，0.12 mmol)處理且在0℃下攪拌1小時。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(20 mg，42%)。產物分離為單

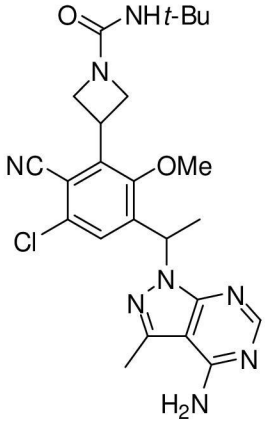
一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{20}H_{23}ClN_7O_3S$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 476.1；實驗值：476.1。

實例289. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯



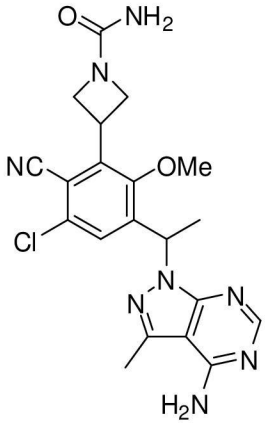
【0353】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(20 mg，0.05 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液依次用三乙胺(20 μL，0.14 mmol)及氯甲酸甲酯(4.7 μL，0.06 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(12 mg，52%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.36-4.17 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{21}H_{23}ClN_7O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.1。

實例292. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*-(第三丁基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺



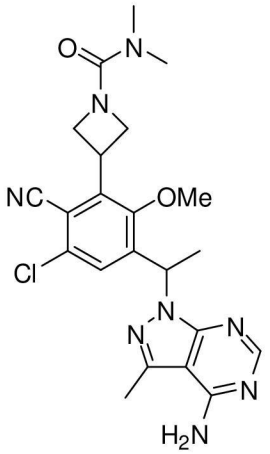
【0354】 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(20 mg，0.05 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液依次用三乙胺(20 μL，0.14 mmol)及2-異氰酸基-2-甲基-丙烷(7.2 μL，0.063 mmol)處理且在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(16 mg，64%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{24}H_{30}ClN_8O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 497.2；實驗值：497.2。

實例293. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0355】在微波中在120℃下加熱3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*-(第三丁基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺(來自實例292之對掌性中間物)(16 mg，0.032 mmol)於三氟乙酸(2 mL)中之溶液10分鐘。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(7 mg，50%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.28 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.70 (br s, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78-3.49 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{20}H_{22}ClN_8O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 441.2；實驗值：441.1。

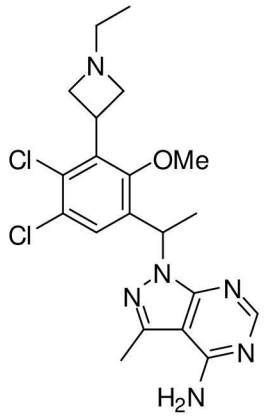
實例296. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-*N*,*N*-二甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺



【0356】4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(來自實例261之對掌性中間物)(40 mg，0.10 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液依次用三乙胺(40 μL，0.29 mmol)及氯甲酸對硝基苯酯(23 μL，0.13 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。反應混合物用甲醇稀釋且藉由製備型

LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物，其即刻使用。胺基甲酸對硝基苯酯中間物於四氫呋喃(1 mL)中之溶液依次用三乙胺(15 μL，0.11 mmol)及1.0 M二甲胺之四氫呋喃(150 μL，0.15 mmol)溶液處理且在密封管中在60℃下加熱2小時。濃縮反應混合物，用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物(13 mg，28%)。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (br s, 2H), 6.25 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 3H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{22}H_{26}ClN_8O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 469.2；實驗值：469.1。

實例298. 1-{1-[4,5-二氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺



步驟1. 1-(4,5-二氯-2-羥基苯基)乙酮

【0357】在60℃下攪拌3,4-二氯苯酚[AK Scientific](30 g，18 mmol)於乙醯氯(19 mL，270 mmol)中之溶液2小時。冷卻反應混合物至20℃，用三氯化鋁(37 g，280 mmol)逐份處理，且在180℃下加熱30分鐘。冷卻反應混合物至20℃且溶液硬化成不容易分裂開之固體塊。

冷卻此物質至0℃且用1 M HCl分數份緩慢淬滅。用足夠HCl使物質固體塊緩慢分裂開且此異質混合物在20℃下攪拌隔夜以確保均一性。過濾固體，用大量水洗滌，且在真空下乾燥得到呈褐色固體狀之所要產物(38 g，定量)。

步驟2. 1-(4,5-二氯-2-羥基-3-碘苯基)乙酮

【0358】 1-(4,5-二氯-2-羥基苯基)乙酮(12 g，59 mmol)於乙酸(70 mL)中之溶液用*N*-碘丁二醯亞胺(16 g，71 mmol)處理且在90℃下攪拌18小時。反應混合物再用*N*-碘丁二醯亞胺(8 g，36 mmol)處理且在90℃下攪拌4小時。濃縮反應混合物，用乙酸乙酯稀釋，且用飽和碳酸氫鈉淬滅直至停止鼓泡為止。分離有機層且水層用乙酸乙酯再萃取。乾燥合併之有機層且濃縮得到棕色固體。此物質自甲醇中再結晶得到呈褐色固體狀之所要產物(9.0 g，46%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 13.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)。$C_8H_6Cl_2IO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 330.9, 332.9；實驗值：330.8, 332.9。

步驟3. 1-(4,5-二氯-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮

【0359】 1-(4,5-二氯-2-羥基-3-碘苯基)乙酮(16 g，47 mmol)及碳酸鉀(17 g，120 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液用碘代甲烷(6.4 mL，100 mmol)處理且在60℃下攪拌1小時。反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(2×)萃取。合併之有機層用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗固體。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(5%-30%)純化得到呈橙色固體狀之所要產物(14 g，84%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7.69 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。$C_9H_8Cl_2IO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 344.9, 346.9；實驗值：344.8, 346.9。

步驟4. 3-(3-乙醯基-5,6-二氯-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0360】將鋅(4.5 g，69 mmol)與1,2-二溴乙烷(420 μL，4.9 mmol)一起懸浮於*N,N*-二甲基甲醯胺(54 mL)中。在70℃下加熱混合物10分鐘且接著冷卻至室溫。逐滴添加氯三甲基矽烷(620 μL，4.9 mmol)且持續攪拌1小時。接著添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(17 g，61 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液且在40℃下加熱混合物1小時，隨後快速添加1-(4,5-二氯-3-碘-2-甲氧基苯基)乙酮(14 g，41 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(710 mg，0.77 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(360 mg，1.6 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(120 mL)中之混合物。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物接著於乙酸乙酯與飽和氯化銨溶液之間分配。有機層用水洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到粗殘餘物，其藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-25%)純化得到所要產物(12 g，77%)。$C_{17}H_{21}Cl_2NO_4Na$之LCMS：$(M+Na)^+$: m/z = 396.1；實驗值：396.0。

步驟5. 3-[2,3-二氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0361】在0℃下歷經5分鐘用四氫硼酸鈉(1.9 g，51 mmol)逐份處理3-(3-乙醯基-5,6-二氯-2-甲氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(9.6 g，26 mmol)於甲醇(240 mL)中之溶液且在0℃下攪拌30分鐘。反應混合物在0℃下用乙酸(7.3 mL，130 mmol)淬滅且用飽和碳酸氫鈉溶液(約50 mL)處理。濃縮反應混合物以移除大部分甲醇(至約60 mL)，傾入飽和碳酸氫鈉溶液(150 ml)中，且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。合併之有機萃取物用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到所要產物(9.6 g，定量)，其不經進一步純化即使用。$C_{13}H_{16}Cl_2NO_4$之LCMS：$([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 320.0；實驗值：

320.0。

步驟6. 3-[2,3-二氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0362】在室溫下添加*N,N*-二甲基甲醯胺(0.92 mL，12 mmol)至固體三聚氯化氰(2.2 g，12 mmol)中(DMF由固體吸收)。使混合物靜置10分鐘，用二氯甲烷(60 mL)處理，且攪拌數分鐘以瓦解固體。反應混合物用3-[2,3-二氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.0 g, 8.0 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液處理且在35-40℃下攪拌2小時。反應混合物再用*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)處理且在35-40℃下攪拌4小時。反應需要在35-40℃下在攪拌下再用*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)處理隔夜以進行至完成。反應混合物用水及二氯甲烷稀釋。分離有機相且用飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮成粗殘餘物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(5%-40%)純化得到所要產物(2.8 g，90%)。$C_{13}H_{15}Cl_3NO_3$之LCMS：$([M-(t\text{-}Bu)+H]+H)^+$: m/z = 338.0, 340.0；實驗值：337.9, 339.9。

步驟7. 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0363】3-[2,3-二氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.5 mmol)及3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.43 g，2.9 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(23 mL)中之溶液用碳酸銫(1.2 g，3.8 mmol)及碘化鉀(42 mg，0.25 mmol)處理且在100℃下加熱10小時。反應混合物用乙酸乙酯(75 mL)及水(75 mL)稀釋。分離水層且用乙酸乙酯(2×50 mL)再萃取。合併之有機層用水、飽和碳酸氫鈉溶液

及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮成粗殘餘物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含甲醇之二氯甲烷(0%-10%)純化得到所要產物(0.97 g，75%)。$C_{23}H_{29}Cl_2N_6O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 507.2, 509.2；實驗值：507.0, 509.0。

步驟8. 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-4,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

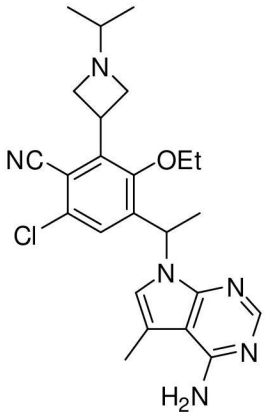
【0364】 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)乙基]-5,6-二氯-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.97 g，1.9 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液用三氟乙酸(10 mL)處理且在20℃下攪拌30分鐘。濃縮反應混合物且殘餘物用甲醇(約20 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉溶液處理(至pH值為約8)。濃縮反應混合物以移除甲醇。油狀物懸浮於水層中，萃取至二氯甲烷/異丙醇之5:1混合物中，經硫酸鎂乾燥，過濾，且濃縮得到所要產物(0.77 g，99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。$C_{18}H_{21}Cl_2N_6O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 407.1, 409.1；實驗值：407.0, 409.0。

步驟9. 1-{1-[4,5-二氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

【0365】 1-[1-(3-氮雜環丁烷-3-基-4,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(40 mg，0.098 mmol)於甲醇(2.6 mL)中之溶液依次用氰基硼氫化鈉(15 mg，0.25 mmol)及乙醛(22 μL，0.39 mmol)處理且在20℃下攪拌20分鐘。反應混合物用乙酸(130 μL，2.3 mmol)淬滅，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到呈鏡像異構物之混合物形式之所要產物。此外消旋混合物藉

由對掌性HPLC(RT = 18.6分鐘及22.0分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-4管柱，21.2×250 mm，5微米粒度，用含5%乙醇之己烷在18 ml/min下溶離，每次注射2.5 mg)分離得到所要峰1異構物(11 mg，26%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (br s, 2H), 6.21 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.98-3.77 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。$C_{20}H_{25}Cl_2N_6O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 435.1；實驗值：435.0。

實例307. 4-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈



步驟1. 3-{3-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0366】所要化合物係根據實例212，步驟5(對掌性中間物)之程序，使用5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺[ACES Pharma]替代3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺作為起始物質來製備，產率18%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)δ 8.13 (s, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.17 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.40-4.27 (m, 4H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{26}H_{32}ClN_6O_3$之

LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 511.2；實驗值：511.2。

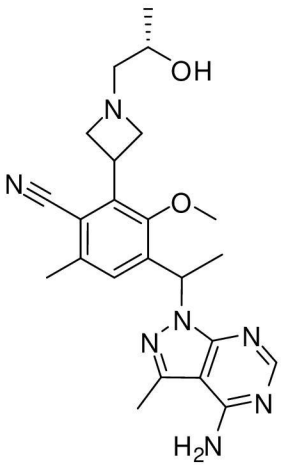
步驟2. 4-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈

【0367】所要化合物係根據實例212，步驟6之程序，使用3-{3-[1-(4-胺基-5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯替代3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為起始物質來製備，產率99%。$C_{21}H_{24}ClN_6O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 411.2；實驗值：411.1。

步驟3. 4-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈

【0368】所要化合物係根據實例213之程序，使用4-[1-(4-胺基-5-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈替代4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈、及丙酮替代甲醛作為起始物質來製備，產率65%。產物分離為單一鏡像異構物。^{1}H NMR (300 MHz, dmso)δ 7.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.04-3.67 (m, 5H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27-2.12 (m, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (dd, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 6H)。$C_{24}H_{30}ClN_6O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 453.2；實驗值：453.3。

實例315. 4-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈



步驟1：4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈

【0369】將1-(4-溴-2-羥基-5-甲基苯基)乙酮(8.5 g，37 mmol，Alfa Aesar目錄號H29125)與氰化鋅(8.7 g，74 mmol)組合於經氮氣脫氣之*N,N*-二甲基甲醯胺(75 mL)中且添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(1.0 g，1.1 mmol)及(9,9-二甲基-9H-□山□星-4,5-二基)雙(二苯基膦)(1.5 g，2.6 mmol)。將反應用氮氣再次脫氣且加熱至120℃並藉由LC/MS監測。在加熱18小時之後，反應完成，使反應冷卻至室溫，溶解於乙酸乙酯中且用水(2X)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深琥珀色油狀之粗產物。產物藉由矽膠FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈固體狀之4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈(6.3 g，98%)。$C_{10}H_{10}NO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 176.1；實驗值：176.2。

步驟2：4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈

【0370】將4-乙醯基-5-羥基-2-甲基苯甲腈(6.7 g，38 mmol)溶解於乙酸(80 mL)中且添加*N*-碘丁二醯亞胺(10. g，46 mmol)。在油浴中加熱反應至80℃且藉由LC/MS監測。在加熱4小時之後，反應完成。使其冷卻且在真空中濃縮得到深色油狀物。油狀物溶解於乙酸乙酯中且用水、碳酸氫鈉(3×，直至殘餘物略顯鹼性為止)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深色油狀之粗產物。產物藉由矽膠FCC用己

烷:乙酸乙酯梯度溶離純化得到呈淺黃色固體狀之4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈(7.2 g，62%)。$C_{10}H_9INO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 301.9；實驗值：301.9。

步驟3：4-乙醯基-2-碘-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈

【0371】將4-乙醯基-3-羥基-2-碘-6-甲基苯甲腈(5.0 g，17 mmol)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中且添加碳酸鉀(4.6 g，33 mmol)及碘代甲烷(2.1 mL，33 mmol)。加熱反應至60℃且藉由LC/MS監測。在加熱2小時之後，反應完成。使其冷卻，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋且過濾以移除殘餘固體。有機層用水(3X)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深色固體狀之粗產物。產物藉由矽膠FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離來純化得到呈淺黃色結晶固體狀之4-乙醯基-3-甲氧基-2-碘-6-甲基苯甲腈(5.0 g，96%)。$C_{11}H_{11}INO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 315.9；實驗值：316.0。

步驟4：3-(3-乙醯基-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0372】將鋅(1.70 g，26.0 mmol)與矽藻土(烘乾，500 mg)一起在燒瓶中研磨直至固體呈現為均質，在高真空下用熱風器加熱燒瓶5分鐘且接著用氮氣回填。將固體懸浮於*N,N*-二甲基乙醯胺(4.2 mL)中且添加1,2-二溴乙烷(0.13 mL，1.5 mmol)。在70℃下加熱反應混合物30分鐘且接著冷卻至室溫。逐滴添加氯三甲基矽烷(0.16 mL，1.3 mmol)且在室溫下持續攪拌2小時。接著緩慢添加3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.70 g，9.52 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(4.35 mL)中之溶液且在50℃下加熱所得混合物2小時。使鋅-碘試劑冷卻至室溫且在注射器中溶解並經PTFE過濾器(配有針)直接過濾至參(二苯亞甲基丙

酮)二鈀(0)(0.111 g，0.121 mmol)及三-(2-呋喃基)膦(0.056 g，0.24 mmol)及4-乙醯基-2-碘-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈(2.0 g，6.3 mmol)於*N,N*-二甲基乙醯胺(19.6 mL)中之藉由鼓泡以N_2而預脫氣的懸浮液中。反應混合物用氮氣再次脫氣且加熱至70℃。在加熱30分鐘之後，根據LC/MS指示反應完成。使其冷卻，溶解於乙酸乙酯中且用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並濃縮得到呈油狀之粗產物。產物藉由矽膠FCC用己烷;乙酸乙酯梯度溶離來純化得到呈澄清油狀之3-(3-乙醯基-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。(1.8 g，82%)。$C_{15}H_{17}N_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 289.1；實驗值：289.1。

步驟5：3-[2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-3-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0373】將3-(3-乙醯基-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.2 g，6.4 mmol)溶解於甲醇(20 mL)中且在冰浴中冷卻。逐份添加四氫硼酸鈉(0.26 g，7.0 mmol)且藉由LC/MS監測反應。在攪拌1小時之後，反應完成。其用乙酸乙酯及水稀釋。合併之有機層用水、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈黃色泡沫狀之粗3-[2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-3-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.1 g，99%)。$C_{15}H_{19}N_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 291.1；實驗值：291.1。

步驟6：3-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0374】3-[2-氰基-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-3-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.1 g，6.4 mmol)溶解於二氯甲烷(50.0 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(0.59 mL)中，在冰浴中冷卻且緩慢添加亞硫醯氯(0.56

mL，7.7 mmol)。在攪拌2小時之後，根據LC/MS指示反應完成，且於乙酸乙酯與水之間分配。合併之有機層用水飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈油狀之粗3-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.2 g，100%)。$C_{15}H_{18}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 309.1；實驗值：309.1。

步驟7：3-{3-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0375】將3-[3-(1-氯乙基)-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(2.3 g，6.3 mmol)與碳酸銫(4.1 g，13 mmol)及3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.4 g，9.4 mmol)一起溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(68 mL)中且在油浴中加熱至80℃。攪拌反應18小時且使其冷卻至室溫。反應混合物溶解於乙酸乙酯中，過濾，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠FCC用(己烷: 含10%乙醇之乙酸乙酯)梯度溶離純化得到呈半固體狀之3-{3-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，50%)。$C_{25}H_{32}N_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 478.2；實驗值：478.2。鏡像異構物藉由對掌性管柱HPLC分離，使用：Phenomenex LUX纖維素管柱，21.1×250 mm，5微米，含15%乙醇之己烷，18 mL/min，每次注射約5 mg，得到：第一峰滯留時間：2.1分鐘，3-{3-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯；第二峰滯留時間：3.9分鐘，3-{3-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜

環丁烷-1-甲酸第三丁酯。

步驟8：4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)

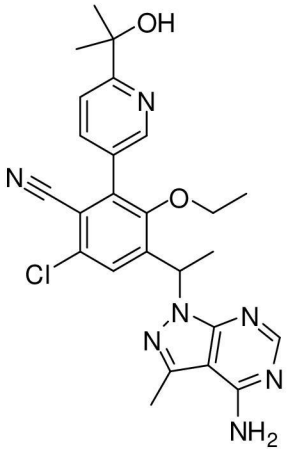
【0376】在室溫下將3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氰基-2-甲氧基-5-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(0.35 g，0.73 mmol)(步驟7，峰1)溶解於二氯甲烷(3.0 mL)及三氟乙酸(1.0 mL)中。在攪拌1小時之後，根據LC/MS指示反應完成。在真空中濃縮反應得到呈黏稠琥珀色油狀之4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)(0.50 g，100%)。$C_{20}H_{24}N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 378.2；實驗值：378.2。

步驟9：4-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈

【0377】將4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)(0.074 g，0.10 mmol)溶解於乙醇(3.0 mL)及DIPEA(0.071 mL，0.41 mmol)中且添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(0.0071 g，0.12 mmol)。反應於密封管中加熱至90℃且藉由LC/MS監測。在加熱6小時之後，反應不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水:乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.018 g，40%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{23}H_{30}N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 436.2；實驗值：436.3。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.09-3.83 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H),

2.33 (s, 3H), 2.27 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

實例316. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]苯甲腈



步驟1. 5-溴-N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲醯胺

【0378】 添加*N,O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(500 mg，5 mmol)至六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)脲(1400 mg，3.7 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(1000 μL，7 mmol)及5-溴吡啶-2-甲酸(500 mg，2 mmol，Frontier Scientific目錄號B1704)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜且根據LC/MS指示反應完成。反應於水與EtOAc之間分配。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠FCC用己烷: EtOAc(0-30%)梯度溶離純化得到5-溴-*N*-甲氧基-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺澄清油狀物(0.50 g，60%)。$C_8H_{10}BrN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 244.9, 246.9；實驗值：244.9, 246.9。

步驟2. 1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮

【0379】 在0℃下逐滴添加含3.0 M氯化甲基鎂之THF(0.5 mL)至5-溴-*N*-甲氧基-*N*-甲基吡啶-2-甲醯胺(200 mg，0.8 mmol)於四氫呋喃

(10 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌1小時之後，反應用1 N NH_4Cl淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，濃縮得到粗產物1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮(0.15 g，90%)。C_7H_7BrNO之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 199.9, 201.9；實驗值：199.9, 201.9。

步驟3. 2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇

【0380】在0℃下逐滴添加含3.0 M氯化甲基鎂之THF(0.3 mL)至1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮(100 mg，0.5 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌1小時之後，反應用1 N NH_4Cl淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥，濃縮得到粗2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(0.1 g，100%)。$C_8H_{11}BrNO$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 215.9, 217.9；實驗值：215.8, 217.8。

步驟4. [6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]硼酸

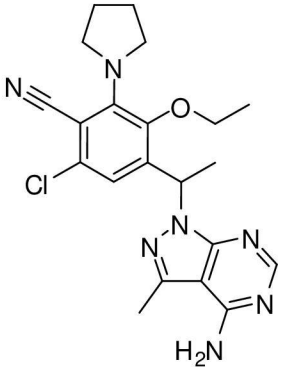
【0381】2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(70 mg，0.3 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']聯[[1,3,2]二氧硼□東](90. mg，0.36 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(10 mg，0.01 mmol)及乙酸鉀(100 mg，1 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物在120℃下加熱隔夜。根據LC/MS指示反應完成，在真空中濃縮得到粗[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]硼酸。$C_8H_{13}BNO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 182.1；實驗值：182.1。

步驟5. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]苯甲腈雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

【0382】添加含碳酸鈉(10 mg，0.09 mmol)之水(0.5 mL)至4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-溴-6-氯-3-乙氧基

苯甲腈(20 mg，0.04 mmol，來自實例43，步驟5之外消旋中間物)及[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]硼酸(12 mg，0.069 mmol，實例306，步驟4)於乙腈(1 mL)中之混合物中。將反應混合物用N_2脫氣且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(2 mg，0.002 mmol)。反應用N_2再次脫氣且加熱至100℃維持1小時。使反應冷卻至室溫且不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水;乙腈梯度(經TFA緩衝)溶離來純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{25}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 492.1；實驗值：492.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ 8.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例318. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈



步驟1. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈

【0383】 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈係藉由實例43，步驟1及步驟2中所述之類似方法，但使用*N*-碘丁二醯亞胺來製備。$C_{11}H_{10}ClINO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 349.9；實驗值：

350.0。

步驟2. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈

【0384】將4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈(0.20 g，0.57 mmol)與吡咯啶(0.052 mL，0.63 mmol)組合於含碳酸銫(0.19 g，0.57 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中且在密封管中加熱至120℃。在加熱18小時之後，使反應冷卻，溶解於乙酸乙酯中，用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈深色油狀之粗產物。產物藉由矽膠FCC用己烷:乙酸乙酯梯度溶離來純化得到呈油狀之4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.045 g，27%)。$C_{15}H_{18}ClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 293.1；實驗值：293.1。

步驟3. 6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-吡咯啶-1-基苯甲腈

【0385】將4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.045 g，0.15 mmol)溶解於甲醇(3 mL)中且在冰浴中冷卻。添加四氫硼酸鈉(0.0058 g，0.15 mmol)且藉由LC/MS監測反應。在攪拌1小時之後，反應溶解於乙酸乙酯中且用水、碳酸氫鈉、鹽水洗滌並經硫酸鎂乾燥得到呈澄清油狀之粗6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.045 g，100%)。$C_{15}H_{20}ClN_2O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 295.1；實驗值：295.1。

步驟4. 6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈

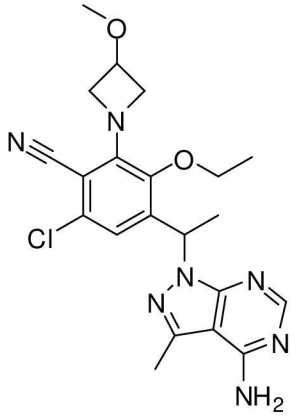
【0386】將6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.045 g，0.15 mmol)溶解於二氯甲烷(3.0 mL)及*N,N*-二甲基甲醯胺(0.002 mL，0.03 mmol)中且在冰浴中冷卻。添加亞硫醯氯(0.017 mL，0.23 mmol)且藉由LC/MS監測反應。在攪拌2小時之後，反應完成。反應接著溶解於乙酸乙酯中，用碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鎂

乾燥且濃縮得到呈黃色油狀之粗6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.048 g，100%)。$C_{15}H_{19}Cl_2N_2O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 313.1；實驗值：313.1。

步驟5. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈

【0387】將6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈(0.048 g，0.15 mmol，外消旋混合物)與3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.034 g，0.23 mmol)及碳酸銫(0.10 g，0.31 mmol)組合於*N,N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)中且在油浴中加熱至85℃。在加熱18小時之後，反應完成。粗反應不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水:乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.012 g，18%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{25}ClN_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 426.1；實驗值：426.1。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.71 (dp, *J* = 15.7, 8.1, 7.2 Hz, 4H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例319. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈



步驟1. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈

【0388】向4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈(50 mg，0.1 mmol，實例318，步驟1)、3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(21 mg，0.17 mmol，Chem-Impex目錄號20140)及碳酸銫(70. mg，0.21 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中之混合物中添加(9,9-二甲基-9H-□山□星-4,5-二基)雙(二苯基膦)(40 mg，0.07 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(60 mg，0.07 mmol)。反應混合物用N_2脫氣。在80℃下加熱反應2小時且藉由LC/MS監測。使反應冷卻至室溫，用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO4乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。產物藉由矽膠FCC用(己烷: EtOAc 0-70%)梯度溶離純化得到呈澄清油狀之4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(0.030 g，70%)。$C_{15}H_{18}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 309.1；實驗值：309.1。

步驟2. 6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈

【0389】將4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(30 mg，0.1 mmol)溶解於冷卻至0℃之甲醇(5 mL)中且添加四氫硼酸鈉(5.5 mg，0.14 mmol)。在0℃下攪拌反應1小時。反應於EtOAc與水之間分配。合併之有機層用水及飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(0.030 g，100%)。$C_{15}H_{20}ClN_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 311.1；實驗值：311.1。

步驟3. 6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈

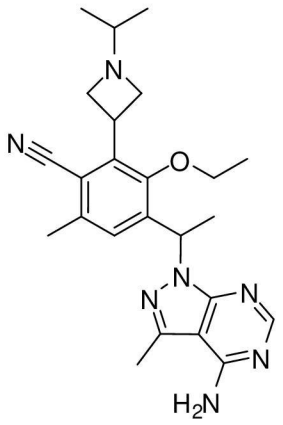
【0390】將6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(30 mg，0.1 mmol)(外消旋混合物)溶解於二氯甲烷(5 mL)

及*N,N*-二甲基甲醯胺(100 μL，1 mmol)中。在室溫下逐滴添加亞硫醯氯(18 μL，0.24 mmol)且攪拌反應2小時。反應用EtOAc稀釋，用水及飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮得到粗6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(0.030 g，100%)。$C_{15}H_{19}Cl_2N_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 329.1；實驗值：329.1。

步驟4. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈

【0391】 添加碳酸銫(50 mg，0.2 mmol)至3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺(16 mg，0.10 mmol)及6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈(30 mg，0.09 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL，40 mmol)中之混合物中且反應在80℃下攪拌隔夜。混合物用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮成粗產物。產物藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水:乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.007 g，20%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{21}H_{25}ClN_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

實例320. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-6-甲基苯甲腈



步驟1：4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)

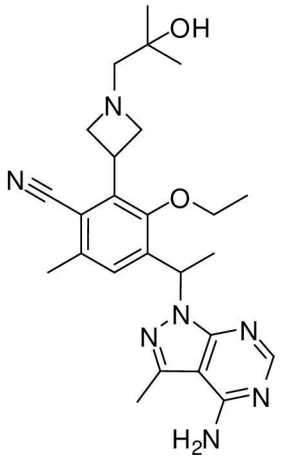
【0392】使用實例315中所述之方法，但在步驟3中使用碘代乙烷替代碘代甲烷，製備中間物4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈雙(三氟乙酸鹽)。$C_{21}H_{26}N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 392.2；實驗值：392.2。

步驟2. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-6-甲基苯甲腈

【0393】向4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈(70 mg，0.2 mmol)於甲醇(50 mL)中之混合物中添加丙酮(0.1 mL，2 mmol)及氰基硼氫化鈉(17 mg，0.27 mmol)。在室溫下攪拌反應1小時，且根據LC/MS指示反應完成。反應用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到粗產物。產物藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水:乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.030 g，40%)。產物以外消旋混合物形式分離。$C_{24}H_{32}N_7O$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 434.2；實驗值：434.3。^1H

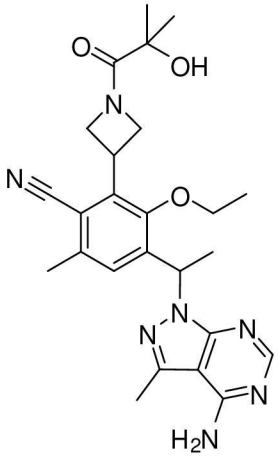
NMR (300 MHz, CD_3OD)δ 8.17 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.17-3.98 (m, 4H), 3.90-3.71 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (s, 4H), 1.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (dd, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 6H)。

實例321. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁烷-3-基]-6-甲基苯甲腈



【0394】在室溫下使4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈(0.055 g，0.14 mmol，來自實例320，步驟1之對掌性中間物)與四氫呋喃(22 mL)、DIPEA(0.049 mL，0.28 mmol)及2,2-二甲基-環氧乙烷(0.018 mL，0.21 mmol)組合。加熱反應至95℃且攪拌隔夜。使反應冷卻至室溫且不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水:乙腈梯度(pH 10緩衝)溶離來純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.035 g，50%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{25}H_{34}N_7O_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 464.3；實驗值：464.3。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.21 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.81-3.54 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (bs, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H)。

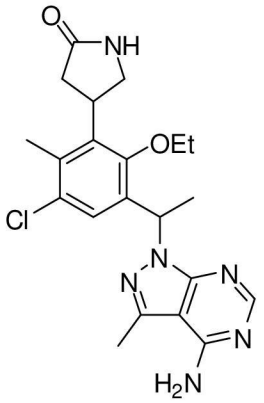
實例322. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁烷-3-基]-6-甲基苯甲腈



【0395】將4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-3-乙氧基-6-甲基苯甲腈(0.075 g，0.10 mmol，來自實例320，步驟1之對掌性中間物)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(3.0 mL)及DIPEA(0.089 mL，0.51 mmol)中且添加2-羥基-2-甲基-丙酸(0.013 g，0.12 mmol)及六氟磷酸*N,N,N′,N′*-四甲基-O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)⅛尿(0.058 g，0.15 mmol)。在室溫下攪拌反應18小時且根據LC/MS指示反應完成。產物不經處理即藉由在C-18管柱上進行製備型HPLC用水:乙腈梯度(緩衝至pH 10)溶離來純化得到呈白色非晶固體狀之標題化合物(0.025 g，51%)。產物分離為單一鏡像異構物。$C_{25}H_{32}N_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 478.2；實驗值：478.2。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.10 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.24 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 4.39 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30-4.05 (m, 2H), 3.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

實例310及311. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙

基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}吡咯啶-2-酮之非鏡像異構物



步驟1. *1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙醇*

【0396】所要化合物係根據實例212，步驟4之程序(外消旋混合物)，使用1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙酮替代3-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為起始物質製備成鏡像異構物之96:4混合物，產率94%(RT = 3.56分鐘及4.28分鐘；Chiral Technologies ChiralPak AD-H管柱，20×250 mm，5微米粒度，用含5%乙醇之己烷在1 ml/min下溶離)。$C_{11}H_{13}ClIO$之LCMS：(M-(OH))+: m/z = 323.0；實驗值：322.9。

步驟2. *1-[1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺*

【0397】所要化合物係根據實例212，步驟5之程序，使用1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙醇(來自步驟1之96:4混合物)替代3-[3-氯-2-氰基-6-乙氧基-5-(1-羥乙基)苯基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為起始物質製備成單一鏡像異構物，產率32%(所要峰1，滯留時間=3.39分鐘；ChiralPak IA管柱，20×250 mm，5微米粒度，用含3%乙醇之己烷在18 ml/min下溶離)。$C_{17}H_{20}ClIN_5O$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 472.0；實驗值：472.0。

步驟3. *(2E)-3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙*

基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}丙烯酸甲酯

【0398】將密封管中的1-[1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(來自步驟2之峰1單一異構物)(0.61 g，1.3 mmol)於乙腈(7.4 mL)中之懸浮液用氮氣脫氣且用三苯膦(0.048 g，0.18 mmol)、丙烯酸甲酯(0.41 mL，4.5 mmol)及乙酸鈀(0.029 g，0.13 mmol)處理，隨後用三乙胺(0.54 mL，3.9 mmol)處理且在100℃下加熱16小時。冷卻反應混合物至室溫，過濾，且固體用乙腈洗滌。濾液濃縮成殘餘物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯(含有3%甲醇)之己烷(0%-100%)純化得到所要產物(0.40 g，72%)。$C_{21}H_{25}ClN_5O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 430.2；實驗值：430.2。

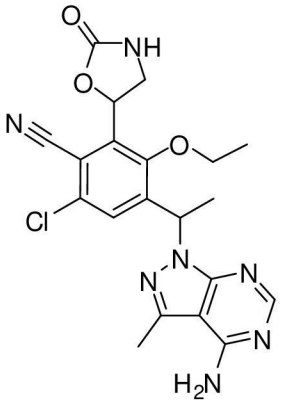
步驟4. *3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-4-硝基丁酸甲酯之非鏡像異構物*

【0399】(2*E*)-3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}丙烯酸甲酯(0.40, g，0.93 mmol)於硝基甲烷(6.3 mL)中之溶液用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.14 mL，0.93 mmol)處理且在90℃下攪拌22小時。濃縮反應混合物，用甲醇稀釋，且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用含乙腈之具有0.1%三氟乙酸之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化。濃縮LCMS溶離份以移除乙腈，用固體碳酸氫鈉處理，且萃取至乙酸乙酯中。濃縮乙酸乙酯得到呈非鏡像異構物之混合物形式之所要產物(0.22 g，48%)。$C_{22}H_{28}ClN_6O_5$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 491.2；實驗值：491.2。

步驟5. *4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}吡咯啶-2-酮之非鏡像異構物*

【0400】 3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-4-硝基丁酸甲酯(0.089 g，0.18 mmol)於甲醇(1.3 mL)中之溶液用六水合氯化鎳(0.087 g，0.36 mmol)處理且攪拌5分鐘。冷卻反應混合物至0℃，用四氫硼酸鈉(0.073 g，1.9 mmol)分四份處理，且在室溫下攪拌30分鐘。在60℃下加熱反應混合物1.5小時，冷卻至室溫，用飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)及二氯甲烷(25 mL)稀釋，且經矽藻土過濾。矽藻土用二氯甲烷洗滌且濾液轉移至分液漏斗中。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮成殘餘物。粗殘餘物用甲醇稀釋且藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要峰1非鏡像異構物(16 mg，21%)及峰2非鏡像異構物(19 mg，24%)。峰1(化合物310)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (dd, *J* = 17.5, 8.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。$C_{21}H_{26}ClN_6O_2$之LCMS：(M+H)+: m/z = 429.2；實驗值：429.2。峰2(化合物311)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (dd, *J* = 17.3, 8.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。$C_{21}H_{26}ClN_6O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 429.2；實驗值：429.2。

實例323. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈



步驟1. *4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-乙烯基苯甲腈*

【0401】4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-碘苯甲腈(1.3 g，3.6 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(740 μL，4.3 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(100 mg，0.20 mmol)及碳酸鉀(1.5 g，11 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)及水(10 mL)中之混合物在80℃下加熱隔夜。冷卻混合物至室溫且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用含乙酸乙酯之己烷(0-20%)在矽膠上純化得到所要化合物，780 mg，87%。$C_{13}H_{13}ClNO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 250.1；實驗值：250.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (s, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 6.10 (m, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 1.22 (m, 3 H)。

步驟2. *[2-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯*

【0402】添加含0.2 M四氧化鋨之水(0.5 mL)至[(4-氯苯甲醯基)氧基]胺基甲酸第三丁酯(參考Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372)(0.91 g，3.3 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中且攪拌10分鐘。添加4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-乙烯基苯甲腈(0.56 g，2.2 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液至胺基甲酸酯溶液中，隨後添加水(2 mL)且

反應在室溫下攪拌3小時。反應用含飽和10 M二亞硫酸二鉀之水(12 mL)淬滅且攪拌5分鐘。添加水且反應混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。使用含乙酸乙酯之己烷(0-100%)在矽膠上純化得到呈外消旋混合物形式之所要化合物，610 mg，72%。$C_{18}H_{24}ClN_2O_5$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 383.1；實驗值：383.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (s, 1 H), 7.03 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.30 (m, 12 H)。

步驟3. *4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈*

【0403】 [2-(3-乙醯基-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(290 mg，0.76 mmol)(來自步驟2之外消旋混合物)用含4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷(6.1 mL)處理15分鐘且蒸發混合物。將殘餘物溶解於四氫呋喃(2.3 mL)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.66 mL，3.8 mmol)中。添加*N,N*-羰基二咪唑(250 mg，1.5 mmol)且反應混合物在70℃下回流隔夜。蒸發反應混合物。使用含乙酸乙酯之己烷(0-100%)在矽膠上純化得到呈外消旋混合物形式之所要化合物，110 mg，47%。$C_{14}H_{14}ClN_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 309.1；實驗值：309.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 5.99 (m, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 3.81 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.23 (m, 3 H)。

步驟4. *6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈*

【0404】 在0℃下添加四氫硼酸鈉(19 mg，0.50 mmol)至4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈(100 mg，0.34 mmol)(來自步驟3之外消旋混合物)於甲醇(1.6 mL，38 mmol)中之混合

物中且在室溫下攪拌反應混合物10分鐘並蒸發。殘餘物用乙酸乙酯稀釋，用1 N HCl、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈四種非鏡像異構物之混合物形式之所要化合物，58 mg，55%。$C_{14}H_{16}ClN_2O_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 311.1；實驗值：311.1。

步驟5. 6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈

【0405】 向6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈(58 mg，0.19 mmol)(來自步驟4之四種非鏡像異構物之混合物)、*N,N*-二甲基甲醯胺(36 μL)於二氯甲烷(1 mL)中之混合物中添加亞硫醯氯(40. μL，0.56 mmol)且在室溫下攪拌混合物20分鐘。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈四種非鏡像異構物之混合物形式之所要化合物，55 mg，91%。$C_{14}H_{15}Cl_2N_2O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 329.0；實驗值：329.1。

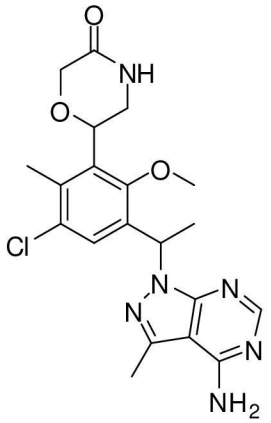
步驟6. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈

【0406】 添加碳酸銫(0.11 g，0.34 mmol)至3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(30 mg，0.20 mmol)(來自步驟5之四種非鏡像異構物之混合物)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.91 mL)中之混合物中且攪拌10分鐘。向混合物中添加含6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈(56 mg，0.17 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)且在90℃下攪拌反應1小時。藉由製備型LCMS(pH 10)使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)進行純化得到以下所要化合物：峰1(兩種非鏡像

異構物之外消旋混合物)：$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.17 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.25 (m, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 3.90 (m, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)；峰2(2種非鏡像異構物之外消旋混合物)：$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)。

【0407】使用含20%乙醇之己烷在Phenomenex Lux纖維素-1(21.2×250 mm，5微米粒度)上以18 mL/min對峰2(兩種非鏡像異構物之外消旋混合物)進行對掌性純化得到峰3及峰4。峰3，滯留時間= 12.22分鐘(單一鏡像異構物)：$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)。峰4，滯留時間= 16.25分鐘(單一鏡像異構物)。$C_{20}H_{21}ClN_7O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 442.1；實驗值：442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.12 (s, 1 H), 7.98 (br s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.58 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 1.75 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)。

實例324. 6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}嗎啉-3-酮



步驟1. *1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮*

【0408】 1-(3-溴-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙酮(2.6 g，9.5 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(1.9 mL，11 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(400 mg，0.5 mmol)及碳酸鉀(4.0 g，29 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)及水(30 mL)中之混合物。在80℃下加熱所得混合物3小時。冷卻混合物至室溫且用乙酸乙酯萃取。使用含乙酸乙酯之己烷(0-20%)在矽膠上純化得到所要化合物，2.0 g，94%。$C_{12}H_{14}ClO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 225.1；實驗值：225.1。

步驟2. *[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯*

【0409】 添加含0.2 M四氧化鋨之水(1 mL)至[(4-氯苯甲醯基)氧基]胺基甲酸第三丁酯(2.0 g，7.2 mmol)(參考Lawrence Harris, J. Org.Chem, 2011, 76, 358-372)於乙腈(22 mL)中之溶液中且攪拌10分鐘。添加1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-乙烯基苯基)乙酮(1.1 g，4.8 mmol)於乙腈(22 mL)中之溶液至胺基甲酸酯溶液中，隨後添加水(5 mL)。在室溫下攪拌反應3小時。反應用含飽和10 M二亞硫酸二鉀之水(25 mL)淬滅且攪拌5分鐘。添加水至反應中且混合物用乙酸乙酯萃

取。有機萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。使用含乙酸乙酯之己烷(0-100%)在矽膠上純化得到呈外消旋混合物形式之所要化合物，1.2 g，69%。$C_{17}H_{24}ClNO_5Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 380.1；實驗值：380.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.48 (s, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 5.50 (br s, 1 H), 5.20 (br s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.32 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H)。

【0410】使用含8%乙醇之己烷在流速18 mL/min下在ChiralPak AD-H(20×250 mm，Chiral Technologies，5微米粒度)上進行對掌性純化得到峰1(單一鏡像異構物)(滯留時間= 9.86分鐘)及峰2(單一鏡像異構物)(滯留時間= 11.47分鐘)。

步驟3. *N-[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]-2-氯乙醯胺*

【0411】[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(170 mg，0.47 mmol)(來自步驟2之峰1)用4.0 M氯化氫之1,4-二噁烷溶液(12 mL)處理15分鐘。蒸發溶劑，添加二氯甲烷(6 mL)及三乙胺(200 μL，1.4 mmol)且冷卻混合物至0℃。緩慢添加氯乙醯氯(45 μL，0.56 mmol)且在0℃下攪拌10分鐘。蒸發溶劑至乾燥。添加水且混合物用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮得到呈單一鏡像異構物形式之粗殘餘物。$C_{14}H_{17}Cl_2NO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 356.1；實驗值：356.1。

步驟4. *6-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)嗎啉-3-酮*

【0412】向*N*-[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙

基]-2-氯乙醯胺(170 mg，0.50 mmol)(來自步驟3之單一鏡像異構物)於四氫呋喃(4 mL)中之在0℃下冷卻的溶液中添加氫化鈉(於礦物油中之60%分散液；39 mg，1.0 mmol)之混合物且攪拌1小時。反應用水淬滅且用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮得到呈單一鏡像異構物形式之粗殘餘物，61 mg，41%。$C_{14}H_{17}ClNO_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 298.1；實驗值：298.1。

步驟5. *6-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]嗎啉-3-酮*

【0413】在0℃下向6-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)嗎啉-3-酮(27 mg，0.090 mmol)(來自步驟4之單一鏡像異構物)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(6.8 mg，0.18 mmol)且攪拌1小時。藉由製備型LCMS(pH 10)純化得到呈兩種非鏡像異構物之外消旋混合物形式之所要化合物，20 mg，76%。$C_{14}H_{17}ClNO_3$之LCMS計算值：$(M-OH)^+$: m/z = 282.1；實驗值：282.1。

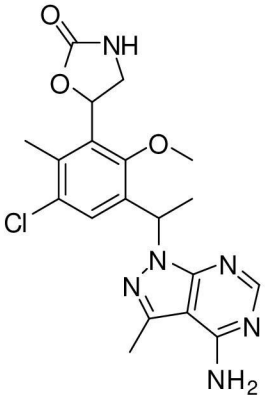
步驟6. *6-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]嗎啉-3-酮*

【0414】在室溫下攪拌亞硫醯氯(15 μL，0.21 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(10.0 μL)之混合物10分鐘。添加6-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]嗎啉-3-酮(19.0 mg，0.0634 mmol)(來自步驟5之兩種非鏡像異構物之外消旋混合物)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液且混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈兩種非鏡像異構物之外消旋混合物形式之所要化合物，19 mg，94%。$C_{14}H_{17}ClNO_3$之LCMS計算值：$(M-Cl)^+$: m/z = 282.1；實驗值：282.1。

步驟7. *6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}嗎啉-3-酮*

【0415】 在140℃下加熱6-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]嗎啉-3-酮(19.0 mg，0.0597 mmol)(來自步驟6之兩種非鏡像異構物之外消旋混合物)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(11 mg，0.072 mmol)、碳酸銫(29 mg，0.090 mmol)及碘化鉀(0.99 mg，0.006 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.19 mL)中之混合物1小時。混合物用乙醚稀釋，用水洗滌，濃縮且藉由製備型LCMS(pH 10)使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)進行純化得到2.5 mg，10%之峰1(單一鏡像異構物，滯留時間10.15分鐘)：$C_{20}H_{24}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 431.2；實驗值：431.1，及2.7 mg，10%之峰2(單一鏡像異構物，滯留時間10.76分鐘)：$C_{20}H_{24}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 431.2；實驗值：431.1。

實例325. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮



步驟1. 5-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1,3-噁唑啶-2-酮

【0416】 向[2-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(140 mg，0.40 mmol)(峰1，來自實例324，步驟2之單一鏡像異構物)於四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.35 mL，2.0 mmol)及*N,N*-羰基二咪唑(130 mg，0.80 mmol)。使反應

在70℃下回流10分鐘。蒸發反應至乾燥。使用含(0-50%)乙酸乙酯之己烷在矽膠上純化得到呈單一鏡像異構物形式之所要化合物，78 mg，69%。$C_{13}H_{15}ClNO_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 284.1；實驗值：284.1。

步驟2. *5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮*

【0417】 在0℃下向5-(3-乙醯基-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1,3-噁唑啶-2-酮(21 mg，0.072 mmol)(來自步驟1之單一鏡像異構物)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加四氫硼酸鈉(5.5 mg，0.14 mmol)。在0℃下攪拌混合物1小時。其用甲醇稀釋且使用pH 10緩衝液經製備型LCMS純化得到呈兩種非鏡像異構物之外消旋混合物形式之所要化合物，17 mg，83%。$C_{13}H_{15}ClNO_3$之LCMS計算值：$(M-OH)^+$: m/z = 268.1；實驗值：268.1。

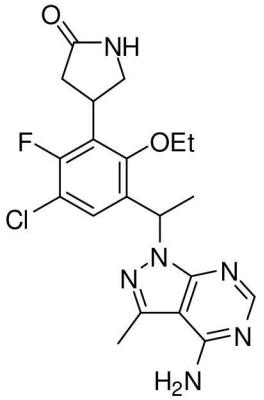
步驟3. *5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮*

【0418】 在室溫下攪拌三聚氯化氰(16 mg，0.084 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺(15 μL)之混合物10分鐘。添加5-[3-氯-5-(1-羥乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(16 mg，0.056 mmol)(來自步驟2之兩種非鏡像異構物之外消旋混合物)於二氯甲烷(0.3 mL)中之溶液且反應在室溫下攪拌隔夜。添加亞硫醯氯(12 μL，0.17 mmol)且攪拌10分鐘。混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉、水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮得到呈兩種非鏡像異構物之外消旋混合物形式之所要化合物，17 mg，100%。$C_{13}H_{16}Cl_2NO_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 304.0；實驗值：304.1。

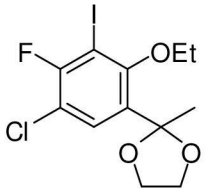
步驟4. *5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮*

【0419】 在140℃下加熱5-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-甲氧基-2-甲基苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(17 mg，0.056 mmol)(來自步驟3之兩種非鏡像異構物之外消旋混合物)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(10 mg，0.067 mmol)、碳酸銫(27 mg，0.084 mmol)及碘化鉀(0.93 mg，0.0056 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.18 mL)中之混合物1小時。混合物用乙醚稀釋，用水洗滌，濃縮且藉由製備型LCMS(pH 10)純化得到呈兩種非鏡像異構物之外消旋混合物形式之所要化合物，2.2 mg，9%；$C_{19}H_{22}ClN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 417.1；實驗值：417.1。

實例345-348. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯啶-2-酮之非鏡像異構物



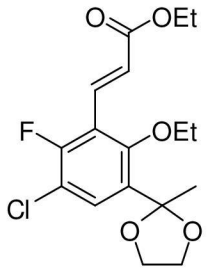
步驟1. 1-(5-氯-2-乙氧基-3-碘-4-甲基苯基)乙醇



【0420】 1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮(20.0 g，58.4 mmol；實例212，步驟1)及1,2-乙烷二醇(6.5 mL，120 mmol)於甲苯(190 mL)中之溶液用單水合對甲苯磺酸(1.1 g，5.8 mmol)處理。燒瓶配備填充有篩之迪安-斯達克分水器(Dean-Stark trap)，且經回流3小

時。冷卻反應混合物且添加至冰冷飽和碳酸氫鈉溶液(250 mL)中並用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到粗製橙色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-20%)純化得到所要產物(22 g，99%)。$C_{12}H_{14}ClFIO_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 387.0；實驗值：386.9。

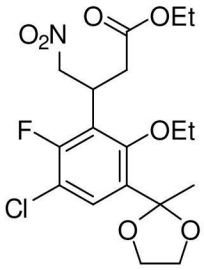
步驟2. (2E)-3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)苯基]丙烯酸乙酯



【0421】將2-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊環(22 g，58 mmol)(來自步驟1)、(2*E*)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼□東-2-基)丙烯酸乙酯(16 mL，70 mmol)及碳酸鉀(24 g，170 mmol)於1,4-二噁烷(230 mL)及水(110 mL)中之混合物用氮氣脫氣10分鐘。反應混合物用[1,1'-雙 (二苯基膦基\)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(2.4 g，2.9 mmol)處理，用氮氣再脫氣10分鐘，且在80℃下加熱2小時。反應混合物經矽藻土過濾且用乙酸乙酯(300 mL)洗滌。濾液傾入水(400 mL)中。分離水層且再用乙酸乙酯(300 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到粗製棕色固體。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-30%)純化得到所要產物(20 g，96%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.74 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 16.5, 0.9 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.91 (q, *J* = 7.0

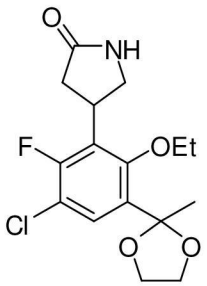
Hz, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。$C_{17}H_{21}ClFO_5$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 359.1；實驗值：359.1。

步驟3. *3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)苯基]-4-硝基丁酸乙酯*



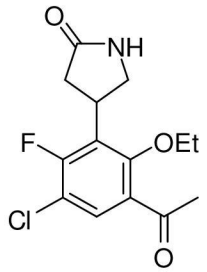
【0422】 (2*E*)-3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基\)苯基]丙烯酸乙酯(10 g，28 mmol)(來自步驟2)於硝基甲烷(100 mL)中之溶液用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(4.6 mL，31 mmol)處理且在60℃下攪拌15小時。反應混合物傾入水(400 mL)中且用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮成粗製橙色油狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙酸乙酯之己烷(0%-30%)純化得到呈鏡像異構物之混合物形式之所要產物(10.4 g，89%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.82 (ddd, *J* = 12.5, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 12.5, 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.15-3.90 (m, 6H), 3.89-3.75 (m, 2H), 2.85 (ddd, *J* = 16.0, 8.6, 1.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 16.1, 6.2 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。$C_{18}H_{24}ClFNO_7$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 420.1；實驗值：420.1。

步驟4. *4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)苯基]吡咯啶-2-酮之鏡像異構物*



【0423】 使3-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)苯基]-4-硝基丁酸乙酯(1.0 g，2.4 mmol)(來自步驟3)於乙醇(16 mL)中之懸浮液升溫以溶解固體。使溶液冷卻回環境溫度，用氮氣脫氣，且用2800雷尼鎳(Raney Nickel)於水(1.5 mL)中之漿料處理。反應混合物用氮氣再次脫氣且用氫氣球氫化3小時。反應混合物經矽藻土過濾且濃縮得到中間物胺基酯(0.93 g，100%)。將中間物胺基酯溶解於甲苯(12 mL)中且在110℃下加熱12小時。冷卻反應混合物至環境溫度，此時有固體自溶液沈澱。冷卻此混合物至0℃，攪拌30分鐘，過濾，用冷甲苯洗滌，且乾燥得到呈鏡像異構物之混合物形式之所要產物(0.61 g，75%)。$C_{16}H_{20}ClFNO_4$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 344.1；實驗值：344.1。鏡像異構物之混合物藉由對掌性HPLC分離得到作為峰1及峰2之個別鏡像異構物(RT分別= 5.39分鐘及7.01分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-1，21.2×250 mm，5微米粒度，用含20%乙醇之己烷在18 mL/min下溶離)。

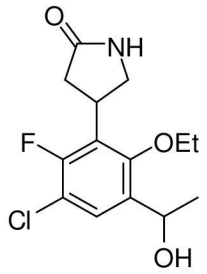
步驟5. 4-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮之鏡像異構物



【0424】 來自步驟4之經分離鏡像異構物各自個別處理成最終化合物。4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(2-甲基-1,3-二氧戊環-2-基)苯基]吡咯

啶-2-酮(1.7 g，5.0 mmol)(來自步驟4)於甲醇(17 mL)中之溶液用含6.0 M氯化氫之水(11 mL，69 mmol)逐滴處理且在20℃下攪拌30分鐘。逐滴添加反應混合物至冰冷飽和碳酸氫鈉溶液(75 ml)中且用乙酸乙酯(2×100 ml)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到所要產物[來自峰1(1.5 g，99%)；來自峰2(1.5 g，99%)]，其不經進一步純化即使用。來自峰1：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.16-3.99 (m, 1H), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{14}H_{16}ClFNO_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 300.1；實驗值：300.0。來自峰2：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (ddd, J = 16.9, 8.4, 1.6 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。$C_{14}H_{16}ClFNO_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 300.1；實驗值：300.1。

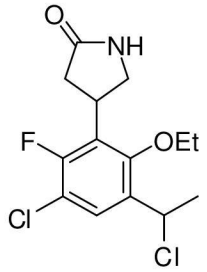
步驟6. 4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羥乙基)苯基]吡咯啶-2-酮之非鏡像異構物



【0425】 來自步驟5之鏡像異構物各自個別處理成最終產物。在0℃下在氮氣氛圍下用四氫硼酸鈉(0.10 g，2.7 mmol)處理4-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮(0.402 g，1.34 mmol)(來自步驟

5)於無水甲醇(6.7 mL)中之溶液且在0℃下攪拌30分鐘。反應混合物在0℃下用水淬滅且在攪拌下傾入水(50 mL)/乙酸乙酯(100 mL)中。使混合物升溫至環境溫度且分離水層並再用乙酸乙酯(50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到白色泡沫狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙腈(含有7%甲醇)之二氯甲烷(0%-100%)純化得到呈非鏡像異構物之混合物形式之所要產物[來自峰1(0.40 g，99%)；來自峰2(0.40 g，99%)]。來自峰1：$C_{14}H_{18}ClFNO_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 302.1；實驗值：302.0。來自峰2：$C_{14}H_{18}ClFNO_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 302.1；實驗值：302.1。

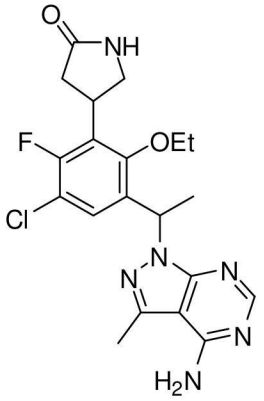
步驟7. 4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]吡咯啶-2-酮之非鏡像異構物



【0426】來自步驟6之非鏡像異構物之混合物各自個別處理成最終產物。4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羥乙基)苯基]吡咯啶-2-酮(0.41 g，1.4 mmol)(來自步驟6)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液依次用*N,N*-二甲基甲醯胺(0.011 mL，0.14 mmol)及亞硫醯氯(0.21 mL，2.9 mmol)逐滴處理且在20℃下攪拌30分鐘。逐滴添加反應混合物至冰冷飽和碳酸氫鈉溶液中且用二氯甲烷萃取。分離有機層且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到所要產物[來自峰1(0.38 g，87%)；來自峰2(0.39 g，89%)]以及由氯化物消除形成之17-18%之苯乙烯。此等混合物不經進一步純化即使用。來自峰1：$C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$之LCMS：

$(M+H)^+$: m/z = 320.1；實驗值：320.0。來自峰2：$C_{14}H_{17}Cl_2FNO_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 320.1；實驗值：320.0。

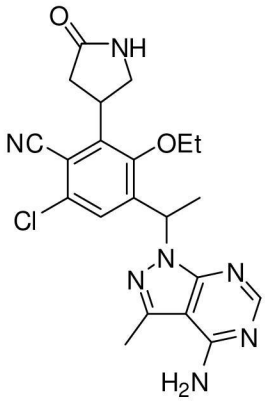
步驟8. *4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯啶-2-酮之非鏡像異構物*



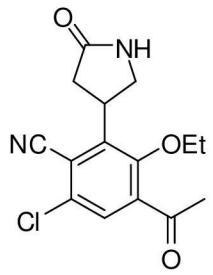
【0427】 來自步驟7之非鏡像異構物之混合物各自個別處理成最終產物。在100℃下加熱4-[3-氯-5-(1-氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]吡咯啶-2-酮(0.36 g，1.1 mmol)(來自步驟7)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.19 g，1.3 mmol)、碳酸銫(0.54 g，1.7 mmol)及碘化鉀(18 mg，0.11 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(7.4 mL)中之混合物4.5小時。反應混合物傾入水(30 ml)中且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取得到非鏡像異構物((S)-4-(3-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；(R)-4-(3-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；(S)-4-(3-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮；及(R)-4-(3-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮)之混合物。非鏡像異構物之混合物藉由製備型LCMS(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速60 mL/min下溶離)純化得到所要產物[自峰1分離出峰A(化合物

345)(0.13 g，54%)及峰B(化合物346)(0.11 g，46%)；自峰2分離出峰A(化合物347)(0.15 g，63%)及峰B(化合物348)(0.14 g，55%)]。化合物346：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.23 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。$C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 433.2；實驗值：433.1。化合物347：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (br s, 2H), 6.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。$C_{20}H_{23}ClFN_6O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 433.2；實驗值：433.1。

實例349-352. 4-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈之非鏡像異構物

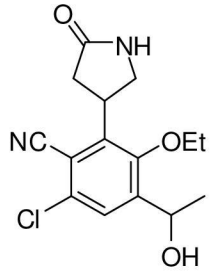


步驟1. 4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈之鏡像異構物



【0428】 在80℃下攪拌4-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮(0.20 g，0.67 mmol)(來自實例345，步驟5)及氰化鈉(0.057 g，1.2 mmol)於二甲亞碸(1.5 mL)中之外消旋混合物3小時。反應混合物傾入水(35 mL)中且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到粗殘餘物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含乙醚(含有10%甲醇)之己烷(0%-100%)純化得到呈鏡像異構物之混合物形式之所要產物(0.15 g，71%)。$C_{15}H_{16}ClN_2O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 307.1；實驗值：307.0。鏡像異構物之混合物藉由對掌性HPLC分離得到作為峰1及峰2之個別鏡像異構物(RT = 5.00分鐘及10.4分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-2，21.2×250 mm，5微米粒度，用含60%乙醇之己烷在18 mL/min下溶離)。

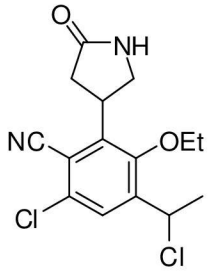
步驟2. *6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈之非鏡像異構物*



【0429】 來自步驟1之鏡像異構物各自個別處理成最終產物。在0℃下在氮氣氛圍下用四氫硼酸鈉(0.20 g，5.4 mmol)處理4-乙醯基-6-氯-3-乙氧基-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈(來自峰1：0.83 g，2.7 mmol；來自峰2：0.86 g，2.8 mmol)於無水甲醇(14 mL)中之溶液且在

0℃下攪拌30分鐘。反應混合物在0℃下用水淬滅且在攪拌下傾入水(50 mL)/乙酸乙酯(100 mL)中。使混合物升溫至環境溫度且分離水層並再用乙酸乙酯(50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到呈非鏡像異構物之混合物形式之所要產物[來自峰1(0.83 g，99%)；來自峰2(0.87 g，99%)]。來自峰1：$C_{15}H_{18}ClN_2O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 309.1；實驗值：309.1。來自峰2：$C_{15}H_{18}ClN_2O_3$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 309.1；實驗值：309.1。

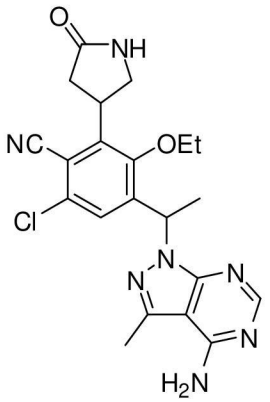
步驟3. 6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈之非鏡像異構物



【0430】來自步驟2之非鏡像異構物之混合物各自個別處理成最終產物。6-氯-3-乙氧基-4-(1-羥乙基)-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈(來自峰1：0.83 g，2.7 mmol；來自峰2：0.87 g，2.8 mmol)於二氯甲烷(23 mL)中之溶液依次用*N,N*-二甲基甲醯胺(0.021 mL，0.27 mmol)及亞硫醯氯(0.490 mL，6.72 mmol)逐滴處理且在20℃下攪拌2小時。逐滴添加反應混合物至冰冷飽和碳酸氫鈉溶液中且用二氯甲烷萃取。分離有機層且用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到呈非鏡像異構物之混合物形式之所要產物[來自峰1(0.85 g，97%)；來自峰2(0.90 g，98%)]。此等混合物不經進一步純化即使用。來自峰1：$C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 327.1；實驗值：327.1。來自峰2：$C_{15}H_{17}Cl_2N_2O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 327.1；實驗值：

327.1。

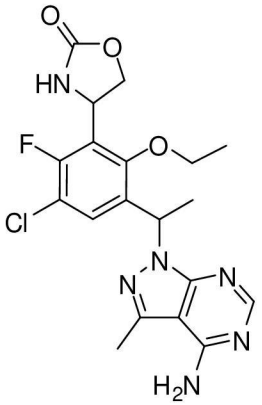
步驟4. *4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈之非鏡像異構物*



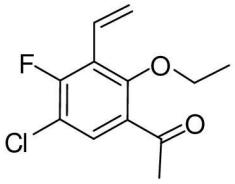
【0431】 來自步驟3之非鏡像異構物之混合物各自個別處理。在90℃下加熱6-氯-4-(1-氯乙基)-3-乙氧基-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈(來自峰1：0.85 g，2.6 mmol；來自峰2：0.89 g，2.7 mmol)、3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(0.46 g，3.1 mmol)、碳酸銫(1.3 g，3.9 mmol)及碘化鉀(43 mg，0.26 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(17 mL，220 mmol)中之混合物3小時。反應混合物傾入水(100 mL)/乙酸乙酯(100 mL)中且經矽藻土過濾以移除黑色固體。分離水層且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮得到白色泡沫狀物。粗物質藉由急驟管柱層析使用含甲醇之二氯甲烷(0%-20%)純化得到呈非鏡像異構物之混合物形式之所要產物[來自峰1(0.49 g，43%)；來自峰2(0.53 g，44%)]。對來自峰1之非鏡像異構物進行之分析型對掌性HPLC分析揭示歸因於差向異構存在四個峰而非所要兩個峰之混合物。對來自峰2之非鏡像異構物進行之分析亦揭示四個峰。合併該兩組混合物且經由對掌性HPLC純化得到四個個別峰(RT = 6.41分鐘、8.13分鐘、9.93分鐘、14.4分鐘；Phenomenex Lux纖維素C-2，21.2×250 mm，5微米粒度，用含60%乙

醇之己烷在18 mL/min下溶離)。接著在實例A3及B2之分析中測試峰1(化合物351)、峰2(化合物349)、峰3(化合物352)及峰4(化合物350)之化合物。化合物349：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。$C_{21}H_{23}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 440.2；實驗值：440.2。化合物352：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ 8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.26 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 3H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。$C_{21}H_{23}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 440.2；實驗值：440.2。

實例353及354. 4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-*1H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮之非鏡像異構物



步驟1：*1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-乙烯基苯基)乙酮*



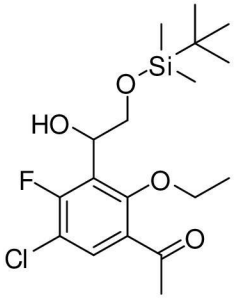
【0432】在80℃下加熱1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-碘苯基)乙酮

(13.3 g，38.8 mmol)(來自實例139，步驟1)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼□東(7.9 mL，46 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物(1:1)(1.0 g，1.0 mmol)及碳酸鉀(16 g，120 mmol)於1,4-二噁烷(200 mL)及水(100 mL)中之混合物2小時。冷卻混合物至室溫且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用含乙酸乙酯之己烷(0-30%)在矽膠上純化得到所要化合物，7.0 g，74%。$C_{12}H_{13}ClFO_2$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 243.0；實驗值：243.1。

步驟2：*1-[5-氯-3-(1,2-二羥乙基)-2-乙氧基-4-氟苯基]乙酮*

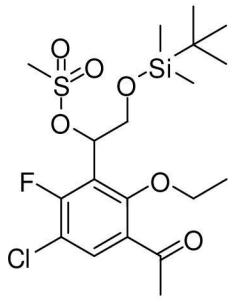
【0433】將AD-混合物-α(5.8 g，7.3 mmol)(Aldrich #392758)與水(21 mL)一起於第三丁醇(21 mL)中攪拌15分鐘。添加1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-乙烯基苯基)乙酮(1.0 g，4.1 mmol)(來自步驟1)且攪拌懸浮液16小時。添加亞硫酸鈉(6.2 g，49 mmol)且攪拌懸浮液15分鐘。反應混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。使用含乙酸乙酯之己烷(0-80%)在矽膠上純化得到呈外消旋混合物形式之所要化合物，900 mg，80%。使用含20%乙醇之己烷在流速18 mL/min下在Phenomenex Lux纖維素C-2(21.2×250 mm，Chiral Technologies，5微米粒度)上進行對掌性純化得到峰1(單一鏡像異構物)(滯留時間= 7.88分鐘)及峰2(單一鏡像異構物)(滯留時間= 11分鐘)；所要鏡像異構物為峰2。$C_{12}H_{13}ClFO_3$之LCMS計算值：$(M-OH)^+$: m/z = 259.1；實驗值：259.1。

步驟3：*1-[3-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-羥乙基)-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基]乙酮*



【0434】將1-[5-氯-3-(1,2-二羥乙基)-2-乙氧基-4-氟苯基]乙酮(700 mg，2 mmol)(來自步驟2，峰2)與*N,N*-二異丙基乙胺(4.0 mL，23 mmol)一起於1,2-二氯乙烷(6 mL)中攪拌且添加1.0 M第三丁基二甲基矽烷基氯之1,2-二氯乙烷溶液(7.6 mL)。加熱混合物至80℃維持3小時且冷卻至室溫。蒸發並使用含乙酸乙酯之己烷(0-50%)在矽膠上純化得到所要化合物，800 mg，80%。$C_{18}H_{28}ClFO_4SiNa$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 413.1；實驗值：413.1。

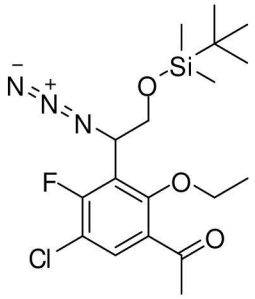
步驟4：*甲烷磺酸1-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙酯*



【0435】在室溫下將1-[3-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-羥乙基)-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基]乙酮(700 mg，2.0 mmol)(來自步驟3)與三乙胺(2.0 mL，14 mmol)及甲烷磺酸酐(670 mg，3.8 mmol)一起於1,2-二氯乙烷(15 mL)中攪拌1.5小時。混合物傾入鹽水中且用二氯甲烷萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發得到所要化合物，830

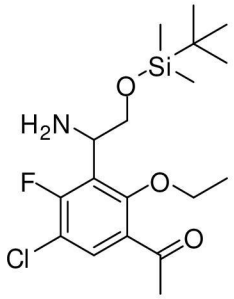
mg，100%。$C_{18}H_{27}ClFO_3Si$之LCMS計算值：$(M-OMs)^+$: m/z = 373.1；實驗值：373.1。

步驟5：*1-[3-(1-疊氮基-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基]乙酮*



【0436】將甲烷磺酸1-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙酯(0.83 g，1.77 mmol)(來自步驟4)於二甲亞碸(10 mL)中攪拌且添加疊氮化鈉(0.12 g，1.8 mmol)。加熱混合物至50℃維持1小時且冷卻至室溫。混合物傾入鹽水中且用乙酸乙酯萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發得到所要化合物，736 mg，100%。$C_{18}H_{27}ClFN_3O_3SiNa$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 438.1；實驗值：438.1。

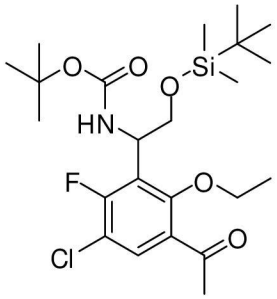
步驟6：*1-[3-(1-胺基-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基]乙酮*



【0437】將1-[3-(1-疊氮基-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基]乙酮(750 mg，1.8 mmol)(來自步驟5)與水(0.33 mL)一起於四氫呋喃(10 mL)中攪拌且添加三苯膦。加熱混合

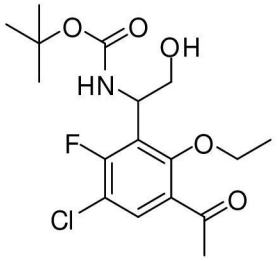
物至60℃維持2小時且冷卻至室溫。添加鹽水且混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發得到所要化合物，700 mg，100%。$C_{18}H_{30}ClFNO_3Si$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 390.2；實驗值：390.2。

步驟7：*(1-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)胺基甲酸第三丁酯*



【0438】將1-[3-(1-胺基-2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-5-氯-2-乙氧基-4-氟苯基]乙酮(700 mg，2.0 mmol)(來自步驟6)與二碳酸二-第三丁酯(780 mg，3.6 mmol)一起於四氫呋喃(30 mL)中攪拌且添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.94 mL，5.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加鹽水且混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。使用含乙酸乙酯之己烷(0-30%)在矽膠上純化得到所要化合物，550 mg，60%。$C_{23}H_{37}ClFNO_5SiNa$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 512.2；實驗值：512.2。

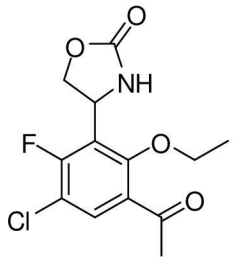
步驟8：*[1-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯*



【0439】將(1-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-2-{[第三丁基

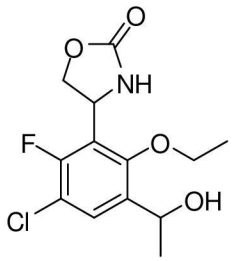
(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg，1.0 mmol)(來自步驟7)於四氫呋喃(10 mL)中攪拌且添加1.0 M氟化四正丁基銨之四氫呋喃溶液(1.5 mL)。在室溫下攪拌混合物30分鐘且蒸發。使用含乙酸乙酯之己烷(0-50%)在矽膠上純化得到所要化合物，238 mg，60%。$C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 398.1；實驗值：398.1。

步驟9：*4-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-1,3-噁唑啶-2-酮*



【0440】將[1-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯(234 mg，0.62 mmol)(來自步驟8)溶解於1,2-二氯乙烷(12 mL)中且添加2.0 M光氣之甲苯溶液(0.93 mL)。加熱混合物至80℃維持1.5小時。蒸發並使用含乙酸乙酯之己烷(0-85%)在矽膠上純化得到所要化合物，175 mg，93%。$C_{13}H_{14}ClFNO_4$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 302.1；實驗值：302.1。

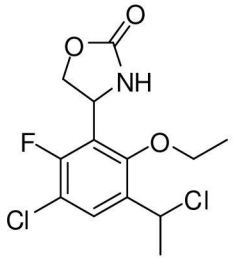
步驟10：*4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羥乙基)苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮*



【0441】在0℃下將4-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-1,3-噁唑啶-2-酮(175 mg，0.58 mmol)於甲醇(10 mL)中攪拌且添加四氫硼酸鈉(33 mg，0.87 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時且蒸發。添加水且

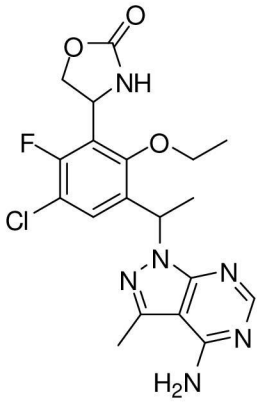
混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發得到非鏡像異構物之約1:1混合物，175 mg，99%。$C_{13}H_{15}ClFNO_4Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 326.1；實驗值：326.1。

步驟11：*4-[3-氯-5-(氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮*



【0442】將4-[3-氯-6-乙氧基-2-氟-5-(1-羥乙基)苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(150 mg，0.49 mmol)(來自步驟10)與*N,N*-二甲基甲醯胺(96 μL)一起於二氯甲烷(4 mL)中攪拌且添加亞硫醯氯(110 μL，1.5 mmol)。蒸發混合物。添加水且混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發得到所要化合物，159 mg，100%。

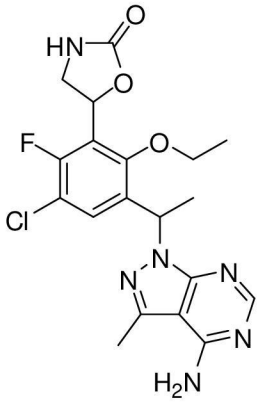
步驟12：*4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮*



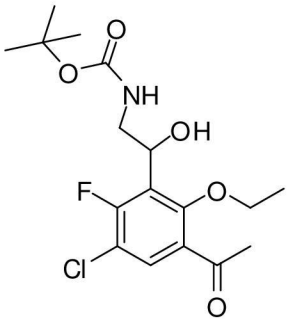
【0443】將4-[3-氯-5-(氯乙基)-6-乙氧基-2-氟苯基]-1,3-噁唑啶-2-酮(160 mg，0.50 mmol)(來自步驟11)與碳酸銫(324 mg，0.99 mmol)一起於*N,N*-二甲基甲醯胺(21 mL)中攪拌且添加3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]

嘧啶-4-胺(89 mg，0.60 mmol)。加熱混合物至80℃維持1.5小時且冷卻至室溫。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。藉由製備型LCMS(pH 10)使用RP-HPLC(XBridge C18管柱，用乙腈/含有0.1%氫氧化銨之水的梯度在流速30 mL/min下溶離)純化分離出兩種非鏡像異構物(峰1 [化合物353] Rt = 4.9分鐘及峰2 [化合物354] Rt = 5.6分鐘)；從而提供呈所要單一鏡像異構物形式之化合物354，28 mg，13%。峰2：$C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 435.1；實驗值：435.1。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.15 (s, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 6.31 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 1.80 (m, 3 H), 1.40 (m, 3 H)。

實例355-358. 5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮之非鏡像異構物

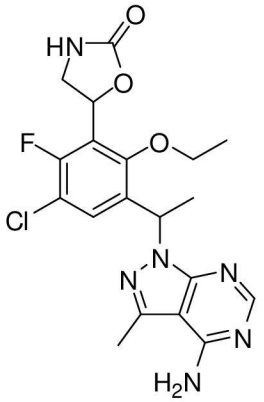


步驟1：[2-(3-乙醯基-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)-2-羥乙基]胺基甲酸第三丁酯



【0444】 添加含0.2 M四氧化鋨之水(10 mL)至[(4-氯苯甲醯基)氧基]胺基甲酸第三丁酯(Lawrence Harris, *J. Org.Chem*, **2011**, 76, 358-372)(19 g，70 mmol)於乙腈(210 mL)中之溶液中且攪拌10分鐘。添加1-(5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-乙烯基苯基)乙酮(11.2 g，46 mmol)(來自實例353，步驟1)於乙腈(210 mL)中之溶液至胺基甲酸酯溶液中，隨後添加水(50 mL)且在室溫下攪拌反應3小時。反應用飽和10 M二亞硫酸二鉀水溶液(240 mL)淬滅且攪拌5分鐘。添加水且反應混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。使用含乙酸乙酯之己烷(0-100%)在矽膠上純化得到呈外消旋混合物形式之所要化合物，16.6 g，95%。$C_{17}H_{23}ClFNO_5Na$之LCMS計算值：$(M+Na)^+$: m/z = 398.1；實驗值：398.0。

步驟2：5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮

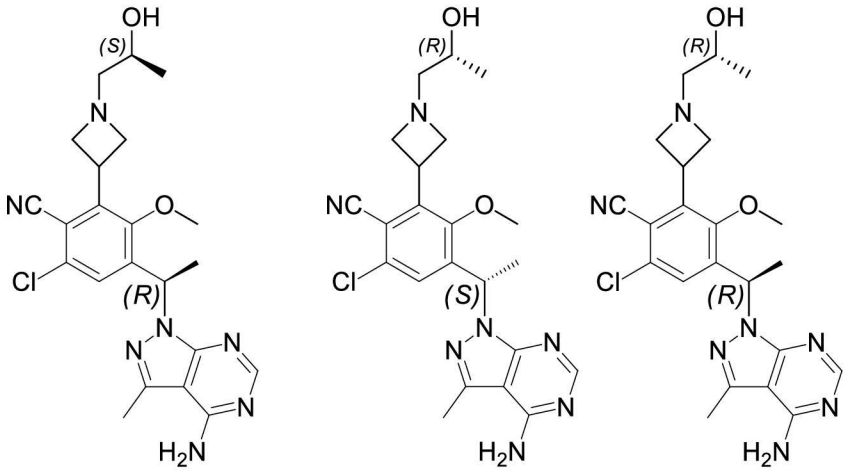


【0445】 使用與實例353(步驟8-12)相同之程序製備所要單一鏡像異構物(峰3)，例外之處為來自此實例中之步驟1之中間物為外消旋物且因此在步驟12中進行四種非鏡像異構物之最終分離。使用含30%乙醇之己烷在流速18 mL/min下在Phenomenex Lux纖維素C-4(21×250 mm，Chiral Technologies，5微米粒度)上進行對掌性純化得到峰1：化合物355(單一鏡像異構物)(滯留時間= 12.7分鐘)，峰2：化合物356(單

一鏡像異構物)(滯留時間= 14.2分鐘)，峰3：化合物357(單一鏡像異構物)(滯留時間= 20.3分鐘)，及峰4：化合物358(單一鏡像異構物)(滯留時間= 28.9分鐘)；活性最大之鏡像異構物為峰3。$C_{19}H_{21}ClFN_6O_3$之LCMS計算值：$(M+H)^+$: m/z = 435.1；實驗值：435.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.26 (bs, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.84 (t, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.75 (d, 3 H), 1.40 (m, 3 H)。

實例361-363. 4-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-(2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈之非鏡像異構物

【0446】 基於實例269之立體化學，各非鏡像異構物之立體化學咸信為4-((*R*)-1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-((*S*)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈(實例361)、4-((*S*)-1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-((*R*)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈(實例362)及4-((*R*)-1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-((*R*)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈(實例363)(以下顯示結構)



實例361之合成：

【0447】 向(*R*)-4-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)

乙基)-2-(氮雜環丁烷-3-基)-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(6.00 g，14.3 mmol)中添加甲醇(72 mL)。在室溫下向所得懸浮液中添加(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(2.01 mL，28.6 mmol)且在室溫下攪拌混合物19小時。添加額外(*S*)-(-)-甲基環氧乙烷(0.50 mL，7.2 mmol)且再繼續攪拌1小時。向反應混合物中添加水(280 mL)且攪拌混濁溶液。混合物用二氯甲烷(300 mL×4)萃取。合併有機層且用鹽水(50 mL)洗滌並濃縮。粗產物藉由二氧化矽管柱層析用含MeOH(含有約0.5%氫氧化銨)之二氯甲烷溶離來純化。收集含有產物之溶離份且蒸發至乾燥。此殘餘物進一步藉由製備型HPLC純化以得到標題化合物。藉由NMR光譜術及質譜分析標題化合物之樣品且得到以下資料。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 - 2.19 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

實例362之合成：

【0448】 向(*S*)-4-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-2-(氮雜環丁烷-3-基)-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(293.0 mg，0.73 mmol)中添加甲醇(3.7 mL)。在室溫下向所得懸浮液中添加(*R*)-(+)-甲基環氧乙烷(103 μL，1.46 mmol)且在室溫下攪拌混合物19小時。添加額外(*R*)-(+)-甲基環氧乙烷(51.3 μL，0.73 mmol)且再繼續攪拌2.5小時。向反應混合物中添加水(14 mL)且攪拌混濁溶液。混合物用二氯甲烷(4×16 mL)萃取。合併有機層且用鹽水(50 mL)洗滌並濃縮。粗產物藉由二氧化矽管柱層析用含MeOH(含有約0.5%氫氧化銨)之二氯甲

烷溶離來純化。收集含有產物之溶離份且蒸發至乾燥。此殘餘物進一步藉由製備型HPLC純化以得到標題化合物。藉由NMR光譜術及質譜分析標題化合物之樣品且得到以下資料。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm。$C_{22}H_{27}ClN_7O_2$之LCMS：$(M+H)^+$: m/z = 456.2；實驗值：456.2。

實例363之合成：

【0449】 向(*R*)-4-(1-(4-胺基-3-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙基)-2-(氮雜環丁烷-3-基)-6-氯-3-甲氧基苯甲腈(6.0 g，14.3 mmol)中添加甲醇(72 mL)。在室溫下向所得懸浮液中添加(*R*)-(+)-甲基環氧乙烷(2.01 mL，28.6 mmol)且在室溫下攪拌混合物18小時。向反應混合物中添加水(280 mL)且攪拌混濁溶液。混合物用二氯甲烷(300 mL×4)萃取。合併有機層且用鹽水(50 mL)洗滌並濃縮。粗產物藉由二氧化矽管柱層析用含MeOH(含有約0.5%氫氧化銨)之二氯甲烷溶離來純化。收集含有產物之溶離份且蒸發至乾燥。此殘餘物進一步藉由製備型HPLC純化以得到標題化合物。藉由NMR光譜術及質譜分析標題化合物之樣品且得到以下資料。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 6.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm。

【0450】 開發3種HPLC方法來使立體異構物與實例269之化合物

分離。開發方法A來使非鏡像異構物實例361與實例269分離。實例361及實例269之滯留時間分別為15.7分鐘及11.5分鐘。層析條件描述於表B1中。

表B1

管柱	Phenomenex纖維素3(250 mm，4.6 mm，5微米)
移動相	89.9%己烷/10%乙醇/0.1%二乙胺(預混合)
流速	1 mL/min
操作時間	30分鐘
偵測波長	247 nm
定量	峰面積比率

【0451】開發方法B來使非鏡像異構物實例362與實例269分離。實例362及實例269之滯留時間分別為26.4分鐘及21.7分鐘。層析條件描述於表B2中。

表B2

管柱	Phenomenex纖維素4(250 mm，4.6 mm，5微米)
移動相	84.9%己烷/15%乙醇/0.1%二乙胺(預混合)
流速	1 mL/min
操作時間	40分鐘
偵測波長	247 nm
定量	峰面積比率

【0452】開發方法C來使三種立體異構物實例361、實例362及實例363與實例269分離。立體異構物實例361、實例362及實例363在滯留時間12.9分鐘以寬帶形式溶離，而實例269在滯留時間14.3分鐘溶離。可藉由組合來自方法A、B及C之資料對鏡像異構物實例363之含量進行估計。層析條件描述於表B3中。

表B3

管柱	Phenomenex纖維素1(250 mm，4.6 mm，5微米)
移動相	88%己烷、12%乙醇(含有0.1%二乙胺)
流速	1 mL/min
操作時間	25分鐘
偵測波長	247 nm
定量	峰面積比率

實例A1：PI3K酶分析

【0453】PI3激酶發光分析套組係自Echelon Biosciences(Salt Lake City, UT)購得，該套組包括脂質激酶受質D (+)-sn-1,2-二-O-辛醯基甘油基、3-O-磷酸基連接之D-肌-磷脂醯肌醇4,5-雙磷酸(PtdIns(4,5)P2)(PIP2)、生物素化I(1,3,4,5)P4、PI(3,4,5)P3偵測蛋白。包括供體及接受體珠粒之AlphaScreen™ GST偵測套組係自PerkinElmer Life Sciences(Waltham, MA)購得。PI3Kδ(p110δ/p85α)係自Millipore(Bedford, MA)購得。ATP、$MgCl_2$、DTT、EDTA、HEPES及CHAPS係自Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)購得。

PI3Kδ之AlphaScreen™分析

【0454】在來自Thermo Fisher Scientific之384孔REMP盤中以最終體積40 μL進行激酶反應。抑制劑首先於DMSO中連續稀釋且添加至盤孔中，隨後添加其他反應組分。DMSO在分析中之最終濃度為2%。在室溫下在50 mM HEPES(pH 7.4)、5 mM $MgCl_2$、50 mM NaCl、5 mM DTT及0.04% CHAPS中進行PI3K分析。反應藉由添加ATP起始，將由20 μM PIP2、20 μM ATP、1.2 nM PI3Kδ組成之最終反應混合物培育20分鐘。接著轉移10 μL反應混合物至5 μL含50 nM生物素化I(1,3,4,5)P4之淬滅緩衝液：50 mM HEPES(pH 7.4)、150 mM NaCl、10 mM EDTA、5 mM DTT、0.1%吐溫-20(Tween-20)中，隨後添加10 μL懸浮於含有25 nM PI(3,4,5)P3偵測蛋白之淬滅緩衝液中之AlphaScreen™供體及接受體珠粒。供體珠粒與接受體珠粒兩者之最終濃度為20 mg/ml。在密封盤之後，在室溫下在黑暗位置培育盤2小時。在Fusion-α微盤讀取器(Perkin-Elmer)上測定產物活性。藉由使用GraphPad Prism 3.0軟體相對於抑制劑濃度之對數擬合對照活性百分

比曲線來進行IC_{50}確定。

實例A2：PI3K酶分析

【0455】材料：脂質激酶受質磷酸肌醇-4,5-雙磷酸(PIP2)係自Echelon Biosciences(Salt Lake City, UT)購得。PI3K同功異型物α、β、δ及γ係自Millipore(Bedford, MA)購得。ATP、$MgCl_2$、DTT、EDTA、MOPS及CHAPS係自Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)購得。

【0456】在來自Thermo Fisher Scientific之透明底96孔盤中以最終體積24 μL進行激酶反應。抑制劑首先於DMSO中連續稀釋且添加至盤孔中，隨後添加其他反應組分。DMSO在分析中之最終濃度為0.5%。在室溫下在20 mM MOPS(pH 6.7)、10 mM $MgCl_2$、5 mM DTT及0.03% CHAPS中進行PI3K分析。製備含有50 μM PIP2、激酶及不同濃度抑制劑之反應混合物。反應藉由添加含有2.2 μCi [γ-^{33}P]ATP之ATP至最終濃度1000 μM來起始。PI3K同功異型物α、β、δ及γ在分析中之最終濃度分別為1.3、9.4、2.9及10.8 nM。培育反應180分鐘且藉由添加100 μL 1 M磷酸鉀(pH 8.0)、30 mM EDTA淬滅緩衝液來終止。接著轉移100 μL反應溶液等分試樣至96孔Millipore MultiScreen IP 0.45 μm PVDF過濾盤中(過濾盤分別用200 μL 100%乙醇、蒸餾水及1 M磷酸鉀(pH 8.0)預先濕潤)。在Millipore Manifold上在真空下抽吸過濾盤且用18×200 μL含有1 M磷酸鉀(pH 8.0)及1 mM ATP之洗滌緩衝液洗滌。在藉由抽吸乾燥及點墨之後，盤在培育箱中在37℃下風乾隔夜。Packard TopCount接頭(Millipore)接著連接於盤，隨後在各孔中添加120 μL Microscint 20閃爍混合液(Perkin Elmer)。在密封盤之後，藉由在Topcount(Perkin-Elmer)上進行閃爍計數來測定產物之放射性。藉由使用GraphPad Prism 3.0軟體相對於抑制劑濃度之對數擬合對照活

性百分比曲線來進行IC_{50}確定。

實例A3：PI3Kδ閃爍親近分析

材料

【0457】 [γ-^{33}P]ATP(10 mCi/mL)係自Perkin-Elmer(Waltham, MA)購得。D (+)-sn-1,2-二-O-辛醯基甘油基、3-O-磷酸基連接之D-肌-磷脂醯肌醇4,5-雙磷酸(PtdIns(4,5)P2)(PIP2)，CAS 204858-53-7係自Echelon Biosciences(Salt Lake City, UT)購得。PI3Kδ(p110δ/p85α)係自Millipore(Bedford, MA)購得。ATP、$MgCl_2$、DTT、EDTA、MOPS及CHAPS係自Sigma-Aldrich(St. Louis, MO)購得。麥胚凝集素(Wheat Germ Agglutinin，WGA)YSi SPA閃爍珠粒係自GE healthcare life sciences(Piscataway, NJ)購得。

【0458】 在來自Thermo Fisher Scientific之聚苯乙烯384孔基質白色盤中以最終體積25 μL進行激酶反應。抑制劑首先於DMSO中連續稀釋且添加至盤孔中，隨後添加其他反應組分。DMSO在分析中之最終濃度為0.5%。在室溫下在20 mM MOPS(pH 6.7)、10 mM $MgCl_2$、5 mM DTT及0.03% CHAPS中進行PI3K分析。反應藉由添加ATP起始，最終反應混合物由20 μM PIP2、20 μM ATP、0.2 μCi [γ-^{33}P] ATP、4 nM PI3Kδ組成。培育反應210分鐘且藉由添加40 μL懸浮於淬滅緩衝液：150 mM磷酸鉀(pH 8.0)、20%甘油、25 mM EDTA、400 μM ATP中之SPA珠粒終止。SPA珠粒之最終濃度為1.0 mg/mL。在密封盤之後，各盤在室溫下振盪隔夜且在1800 rpm下離心10分鐘，藉由在Topcount(Perkin-Elmer)上進行閃爍計數來測定產物之放射性。藉由使用GraphPad Prism 3.0軟體相對於抑制劑濃度之對數擬合對照活性百分比曲線來進行IC_{50}確定。如藉由分析A3所確定，實例的IC_{50}資料呈

現於表2中。如藉由分析A2所確定，實例361及363的IC_{50}資料顯示於表3中。

表2

實例編號	PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)*
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
13	+
14	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20 (第1峰)	+
20 (第2峰)	+++
21	+
22	+
23	+
24	+
40	++
41	+++
43	+
44	+
65	+
66	+
67 (第1峰)	+
68 (第1峰)	+
71	+
72	+
94	+
95	+
96	+
99	+
102	+
104	+
105	+
108	+
110	+

實例編號	PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)*
113	+
115	+
118	+
121	+
139 (第1峰)	+
140	+
141	+
149	+
156	+
158	+
159	+
161	+
163	+
164	+
166	+
167	+
168	+
169	+
183	+
184	+
188	+
189	+
192	++
195	+
200	+
203	+
208	+
209	++
212	+
213	+
219	+
220	+
236	+
237	+
239	+
247	+
261	+
262	+
268	+
269	+
272	+
273	+
281	+
285	+
289	+
292	+
293	+
296	+
298 (第1峰)	+

實例編號	PI3Kδ SPA IC_{50} (nM)*
307	+
315	+
316	+
318	+
319	+
320	+
321 (第1峰)	+
322 (第1峰)	+
310	+
311	+
323 (第1峰)	+
323 (第2峰)	+
323 (第3峰)	+++
323 (第4峰)	+
324 (第1峰)	+++
324 (第2峰)	+
325	+
345	+++
346	+
347	+
348	+++
349	+
350	+++++
351	+++
352	+
353	+++++
354	+
355	+++
356	+++
357	+
358	+++++
362	+

表3

實例編號	PI3Kδ IC_{50} (nM)*
361	+++++
363	+++

*行符號(對於表2及3)：

+表示≤ 10 nM

++表示>10 nM至50 nM

+++表示>50 nM至200 nM

++++表示>200 nM至500 nM

+++++表示>500 nM

實例B1：B細胞增殖分析

【0459】為獲得B細胞，藉由在菲科爾-希帕克(Ficoll-Hypague)(GE Healthcare, Piscataway, NJ)上進行標準密度梯度離心自正常無藥物供體之周邊血液分離人類PBMC且與抗CD19微珠粒(Miltenyi Biotech, Auburn, CA)一起培育。接著根據製造商說明書藉由使用autoMacs(Miltenyi Biotech)進行陽性免疫揀選來純化B細胞。

【0460】純化之B細胞(2×10^5/孔/200 μL)於RPMI1640、10% FBS及山羊F(ab')2抗人類IgM(10 μg/ml)(Invitrogen，Carlsbad, CA)中在不同量之測試化合物存在下於96孔超低結合盤(Corning，Corning, NY)中培養3日。接著添加含[^{3}H]-胸苷(1 μCi/孔)(PerkinElmer，Boston, MA)之PBS至B細胞培養物中，再維持12小時，隨後藉由經GF/B過濾器(Packard Bioscience，Meriden, CT)用水過濾來分離所併入之放射性且藉由用TopCount(Packard Bioscience)進行液體閃爍計數加以量測。

實例B2：Pfeiffer細胞增殖分析

【0461】Pfeiffer細胞株(彌漫性大B細胞淋巴瘤)係自ATCC(Manassas, VA)購得且維持在推薦培養基(RPMI及10% FBS)中。為量測化合物之抗增殖活性，在一定濃度範圍之測試化合物存在或不存在下，將Pfeiffer細胞與培養基一起塗鋪(2×10^3個細胞/孔/200 μl)至96孔超低結合盤(Corning，Corning, NY)中。在3-4日之後，接著添加含[^{3}H]-胸苷(1 μCi/孔)(PerkinElmer，Boston, MA)之PBS至細胞培養物中，再維持12小時，隨後藉由經GF/B過濾器(Packard Bioscience，Meridenj, CT)用水過濾來分離所併入之放射性且藉由用TopCount(Packard Bioscience)進行液體閃爍計數加以量測。所選化合

物之IC_{50}資料呈現於表4中。

表4

實例編號	Pfeiffer IC_{50} (nM)*
67 (第1峰)	+
68 (第1峰)	+
96	+
102	+
104	++
121	++
139 (第1峰)	+
140	+
149	+
163	++
167	+
195	+
200	+
213	+
219	+
220	+
262	+
268	+
269	+
315	+
354	+
357	+
346	+
347	+
349	+

*行符號：

+表示≤ 10 nM

++表示>10 nM至50 nM

實例C：Akt磷酸化分析

【0462】 Ramos細胞(來自伯基特氏淋巴瘤(Burkitts lymphoma)之B淋巴細胞)係自ATCC(Manassas, VA)獲得且維持在RPMI1640及10% FBS中。細胞(3×10^7個細胞/管/3毫升於RPMI中)在37℃下與不同量之測試化合物一起培育2小時且接著在37℃水浴中用山羊F(ab')2抗人類IgM(5 μg/mL)(Invitrogen)刺激17分鐘。經刺激之細胞在4℃下用離心

法短暫離心且使用300 μL溶解緩衝液(Cell Signaling Technology，Danvers, MA)製備完全細胞提取物。對所得溶解產物進行音波處理且收集上清液。藉由根據製造商說明書使用PathScan磷酸化Akt1(Ser473)夾心式ELISA套組(Cell Signaling Technology)分析上清液中Akt之磷酸化程度。

實例D：Pfeiffer淋巴瘤模型

方法：

【0463】雌性SCID小鼠(5至8週齡，Charles River Laboratories, Wilmington, MA)用含1×107個腫瘤細胞(Pfeiffer，ATCC #CRL-2632, Manassas, VA)及基質膠(BD Biosciences #354234)之0.2 mL無菌生理鹽水接種。接種係在側腹上以皮下方式進行。在對培養之細胞接種之後3至6週收集腫瘤組織片段(約3 mm×3 mm)且替代細胞接種進行皮下植入。使用鈍頭鑷以固體碎片形式植入組織片段。視腫瘤尺寸而定，在腫瘤接種之後15至25日開始對帶有腫瘤之小鼠進行治療。對動物進行揀選以使各組中之平均腫瘤體積大致相等。在治療第一日，所有組中之最小平均腫瘤體積為150 mm3且各組由7個動物組成。經口(PO)向小鼠投與實驗治療劑實例347。治療頻率為每日2次，持續最少14日以達成功效。使用數位測徑規每週2至3次量測皮下腫瘤之尺寸。藉由在2個維度量測腫瘤且利用等式：體積 = [長度×(寬度2)]/2來計算腫瘤體積；其中較大數值為長度，且較小數值為寬度。若形成多個腫瘤，則最終體積為個別腫瘤之服從同一等式的總和：例如2個腫瘤；體積={[L1×(W1)2]/2} + {[L2×(W2)2]/2}。對腫瘤生長之影響報導為腫瘤生長抑制百分比(%TGI)。TGI百分比用等式：(1-(Tx體積/對照體積))*100計算，其中對照體積為在既定日之媒劑或未治療腫瘤之體

積，且Tx體積為在彼同日之任何治療組腫瘤體積。使用ANOVA：單因子試驗來評估治療與媒劑對照之間的統計差異。

結果：

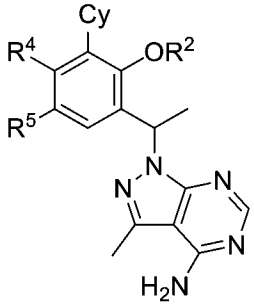
【0464】 實例347係作為單一藥劑在作為NHL亞型之彌漫性大B細胞淋巴瘤的Pfeiffer人類腫瘤異種移植物模型中加以評價。在活體外，Pfeiffer癌細胞顯示對實例347之抗增殖作用敏感。因此，基於將腫瘤細胞皮下接種至免疫損害之SCID小鼠中來建立腫瘤模型且帶有腫瘤之小鼠持續14日在0.3、1、3或10 mg/kg下接受每日兩次經口劑量之媒劑或實例347。隨著劑量遞增，實例347治療使腫瘤生長受抑制22%、24%、36%及58%(腫瘤生長抑制百分比)(圖2)。

【0465】 除本文所述之修改之外，本發明之各種修改亦將為熟習此項技術者根據以上描述所顯而易知。此等修改亦意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中引用之各參照案，包括所有專利、專利申請案及公開案皆以全文引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備治療急性淋巴母細胞性白血病的藥物：



I

其中：

R^2為C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵烷基；

R^4為鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

R^5為鹵基、OH、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}鹵烷基、C_{1-4}烷氧基或C_{1-4}鹵烷氧基；

Cy係選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代；

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、NO_2、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}鹵烷基、OR^{a1}、SR^{a1}、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$OC(=O)R^{b1}$、$OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$、$NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$、$C(=NR^e)R^{b1}$、$C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$、$NR^{c1}S(=O)R^{b1}$、$NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$、$S(=O)R^{b1}$、$S(=O)_2R^{b1}$及$S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$；其中該$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯

基、C_{2-6}炔基各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各Cy^1係獨立地選自C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地選自C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基；其中該C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}環烷基、4-7員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基各自視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

或R^{c1}及R^{d1}連同其所連接之N原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經-OH或C_{1-3}烷基取代；

各R^e係獨立地選自H、CN、OH、C_{1-4}烷基及C_{1-4}烷氧基；且

各R^{11}係獨立地選自OH、NO_2、CN、鹵基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、氰基-C_{1-3}烷基、HO-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、硫基、C_{1-3}烷基硫基、C_{1-3}烷基亞磺醯基、C_{1-3}烷基磺醯基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基、二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基、羧基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-3}烷基羰基胺基、C_{1-3}烷基磺醯基胺基、胺基磺醯基、C_{1-3}烷基胺基磺醯基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基、胺基磺醯基胺基、C_{1-3}烷基胺

基磺醯基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基磺醯基胺基、胺基羰基胺基、C_{1-3}烷基胺基羰基胺基及二(C_{1-3}烷基)胺基羰基胺基；

其中各雜芳基環具有1、2、3或4個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員；且

各雜環烷基具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中R^2為C_{1-3}烷基或C_{1-3}氟烷基。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中R^2為甲基、乙基或2,2-二氟甲基。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中R^2為甲基。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中R^2為乙基。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中R^4為鹵基、CN或C_{1-3}烷基。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中R^4為F、Cl、CN或甲基。

【請求項8】

如請求項1之用途，其中R^4為F。

【請求項9】

如請求項1之用途，其中R^4為Cl。

【請求項10】

如請求項1之用途，其中R^4為CN。

【請求項11】

如請求項1之用途，其中R^4為甲基。

【請求項12】

如請求項1之用途，其中R^5為鹵基、CN或C_{1-3}烷基。

【請求項13】

如請求項1之用途，其中R^5為Cl、CN或甲基。

【請求項14】

如請求項1之用途，其中R^5為Cl。

【請求項15】

如請求項1之用途，其中R^5為CN。

【請求項16】

如請求項1之用途，其中R^5為甲基。

【請求項17】

如請求項1之用途，其中Cy係選自C_{3-6}環烷基、4-6員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代。

【請求項18】

如請求項1之用途，其中Cy為4-6員雜環烷基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代。

【請求項19】

如請求項1之用途，其中Cy係選自環丙基環、苯基環、氮雜環丁烷環、吡咯啶環、哌啶環、3-側氧基-嗎啉-6-基、2-側氧基-吡咯啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-5-基、吡唑環、吡啶環及嘧啶環，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代。

【請求項20】

如請求項1之用途，其中：

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、C_{1-6}烷基、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$及$S(=O)_2R^{b1}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各Cy^1係獨立地為C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地為C_{1-6}烷基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}係獨立地為OH、CN、鹵基、氰基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【請求項21】

如請求項1之用途，其中：

R^2為C_{1-3}烷基或C_{1-3}氟烷基；

R^4為鹵基、CN或C_{1-3}烷基；

R^5為鹵基、CN或C_{1-3}烷基；

Cy係選自C_{3-6}環烷基、4-6員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代；

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、C_{1-6}烷基、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$及

$S(=O)_2R^{b1}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各Cy^1係獨立地為C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地為C_{1-6}烷基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}係獨立地為OH、CN、鹵基、氰基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【請求項22】

如請求項1之用途，其中：

R^2為甲基、乙基或2,2-二氟甲基；

R^4為F、Cl、CN或甲基；

R^5為Cl、CN或甲基；

Cy係選自C_{3-6}環烷基、4-6員雜環烷基、苯基及5-6員雜芳基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代；

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、CN、C_{1-6}烷基、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$及$S(=O)_2R^{b1}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各Cy^1係獨立地為C_{3-7}環烷基，其視情況經1、2、3或4個獨立選

擇之R^{11}基團取代；

各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H及C_{1-6}烷基，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地為C_{1-6}烷基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；且

各R^{11}係獨立地為OH、CN、鹵基、氰基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-3}烷氧基羰基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【請求項23】

如請求項1之用途，其中：

R^2為甲基、乙基或2,2-二氟甲基；

R^4為F、Cl、CN或甲基；

R^5為Cl、CN或甲基；

Cy係選自環丙基環、苯基環、氮雜環丁烷環、吡咯啶環、哌啶環、3-側氧基-嗎啉-6-基、2-側氧基-吡咯啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-4-基、2-側氧基-噁唑啶-5-基、吡唑環、吡啶環及嘧啶環，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^3基團取代。

各R^3係獨立地選自Cy^1、-(C_{1-3}伸烷基)-Cy^1、鹵基、C_{1-6}烷基、OR^{a1}、$NR^{c1}R^{d1}$、$C(=O)R^{b1}$、$C(=O)OR^{a1}$、$C(=O)NR^{c1}R^{d1}$及$S(=O)_2R^{b1}$，其中該C_{1-6}烷基視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各Cy^1係獨立地選自環丙基及環丁基，其各自視情況經1、2、3或4個獨立選擇之R^{11}基團取代；

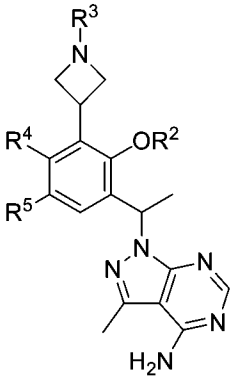
各R^{a1}、R^{c1}及R^{d1}係獨立地選自H及C_{1-4}烷基；其中該C_{1-4}烷基視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{b1}係獨立地為C_{1-4}烷基，其視情況經1、2或3個獨立選擇之R^{11}基團取代；

各R^{11}係獨立地為OH、CN、鹵基、氰基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、胺基、C_{1-3}烷基胺基、二(C_{1-3}烷基)胺基、C_{1-3}烷基羰基、C_{1-4}烷氧基羰基、胺甲醯基、C_{1-3}烷基胺甲醯基或二(C_{1-3}烷基)胺甲醯基。

【請求項24】

如請求項1之用途，其中該化合物為式II化合物：

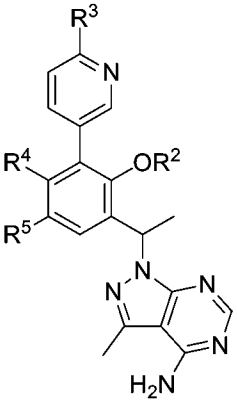


II

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項25】

如請求項1之用途，其中該化合物為式III化合物：

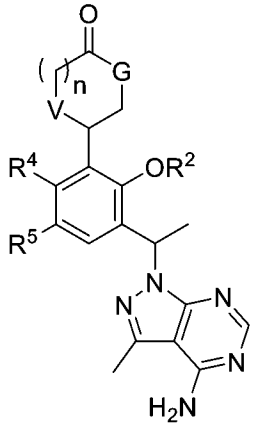


III

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項26】

如請求項1之用途，其中該化合物為式IV化合物：



IV

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

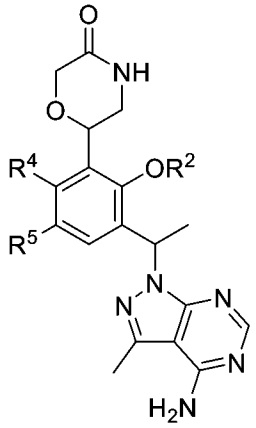
G為NH，n為1，且V為O；或

G為NH，n為0，且V為O或CH_2；或

G為O，n為0且V為NH。

【請求項27】

如請求項1之用途，其中該化合物為式IVa化合物：

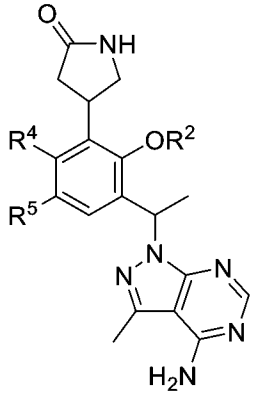


IVa

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項28】

如請求項1之用途，其中該化合物為式IVb化合物：

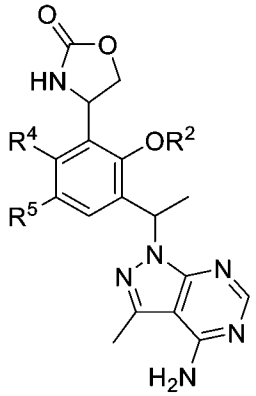


IVb

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項29】

如請求項1之用途，其中該化合物為式IVc化合物：

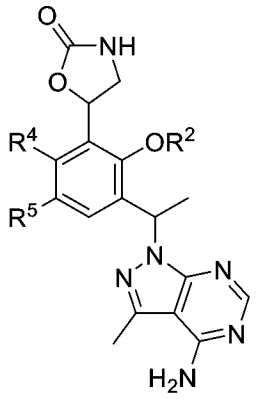


IVc

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項30】

如請求項1之用途，其中該化合物為式IVd化合物：

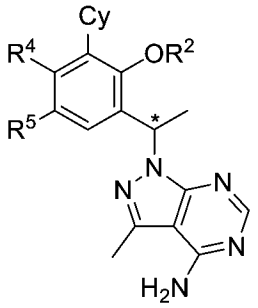


IVd

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項31】

如請求項1之用途，其中式I或其醫藥學上可接受之鹽中之星號碳為對掌性碳且該化合物或該鹽為(S)-鏡像異構物：



I。

【請求項32】

如請求項1之用途，其中該化合物係選自：

1-{1-[5-氯-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[3-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-丙醯基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-(1-{5-氯-3-[1-(環丙基甲基)氮雜環丁烷-3-基]-2-甲氧基-4-甲基

苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-3-(1-異丁基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[3-(1-第二丁基氮雜環丁烷-3-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-(1-{5-氯-2-甲氧基-3-[1-(2-甲氧基乙基)氮雜環丁烷-3-基]-4-甲基苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N-甲基吡啶醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-

甲氧基-6-甲基苯基}-N-(2-羥乙基)吡啶-2-甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-(2-羥乙基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺；

2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醇；

3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-N,N,6'-三甲基聯苯-4-甲醯胺；

3'-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5'-氯-3-氟-2'-甲氧基-N,6'-二甲基聯苯-4-甲醯胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N-(2-羥乙基)吡啶醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-(2-羥乙基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氰基-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N-(2-羥乙基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[5-(甲基磺醯基)吡啶-3-基]苯甲腈；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基)-N,N-二甲基吡啶醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基菸鹼醯胺；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-

甲氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

1-{1-[5-氯-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇；

2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氟-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇；

1-{1-[5-氯-4-氟-2-甲氧基-3-(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-{1-[5-氯-2-乙氧基-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-4-甲基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇；

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇；

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇；

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇；

2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙醇；

(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)乙腈；

1-(1-{5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-N-甲基丙醯胺；

2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-醇；

(2R)-3-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇；

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇；

(2R)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-1-側氧基丙-2-醇；

1-{1-[5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

1-(1-{5-氯-2-乙氧基-4-氟-3-[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯基}乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

(2S)-1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-2-醇；

(2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)丙-1-醇；

1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

(2R)-2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-N,N-二甲基丙醯胺；

[1-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}氮雜環丁烷-1-基)環丁基]乙腈；

1-{1-[5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-(4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}環丁醇；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶醯胺；

1-[1-(5-氯-3-{1-[2-(二甲基胺基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基]-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

2-[(5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}吡啶-2-基)胺基]乙醇；

2-(5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)吡啶-2-基氧基)乙醇；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-

(2,2-二氟乙氧基)-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶醯胺；

5-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶醯胺；

4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基)-N,N-二甲基吡啶醯胺；

2-(4-(3-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)乙醯胺；

6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-甲基苯基}-N,N-二甲基菸鹼醯胺；

5-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-4-甲氧基-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲腈；

1-(1-(5-氯-2-甲氧基-4-甲基-3-(嘧啶-5-基)苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-(1-(3-(2-胺基嘧啶-5-基)-5-氯-2-甲氧基-4-甲基苯基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-乙氧基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}苯甲腈；

2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯

-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙酸第三丁酯；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈；

2-(3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-乙氧基苯基}氮雜環丁烷-1-基)-2-甲基丙醯胺；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-氮雜環丁烷-3-基-6-氯-3-甲氧基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-2-[1-(2-羥基-1-甲基乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3-甲氧基苯甲腈；

2-(1-乙醯基氮雜環丁烷-3-基)-4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-甲氧基-2-[1-(甲基磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]苯甲腈；

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯；

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-

氰基-2-甲氧基苯基}-N-(第三丁基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

3-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-6-氰基-2-甲氧基苯基}-N,N-二甲基氮雜環丁烷-1-甲醯胺；

1-{1-[4,5-二氯-3-(1-乙基氮雜環丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基]乙基}-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺；

4-[1-(4-胺基-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)苯甲腈；

4-[-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-2-{1-[(2S)-2-羥丙基]氮雜環丁烷-3-基}-3-甲氧基-6-甲基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-[6-(1-羥基-1-甲基乙基)吡啶-3-基]苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-吡咯啶-1-基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-(1-異丙基氮雜環丁烷-3-基)-6-甲基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)氮雜環丁烷-3-基]-6-甲基苯甲腈；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-3-乙氧基-2-[1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)氮雜環丁烷-3-基]-6-甲基苯甲腈；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-

乙氧基-6-甲基苯基}吡咯啶-2-酮；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啶-5-基)苯甲腈；

6-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}嗎啉-3-酮；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯啶-2-酮；

4-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯-3-乙氧基-2-(5-側氧基吡咯啶-3-基)苯甲腈；

4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮；

5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮；及

4-(1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-6-氯-2-(1-(2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-基)-3-甲氧基苯甲腈；

或任何以上提及者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項33】

如請求項1之用途，其中該化合物係4-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}吡咯啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項34】

如請求項1之用途，其中該化合物係(S)-4-(3-((S)-1-(4-胺基-3-甲

基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項35】

如請求項1之用途，其中該化合物係(R)-4-(3-((S)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項36】

如請求項1之用途，其中該化合物係(S)-4-(3-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項37】

如請求項1之用途，其中該化合物係(R)-4-(3-((R)-1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項38】

如請求項1之用途，其中該化合物係5-{3-[1-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項39】

如請求項1之用途，其中該化合物係(5R)-{3-[1-(R)-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項40】

如請求項1之用途，其中該化合物係(5R)-{3-[1-(S)-(4-胺基-3-甲

基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

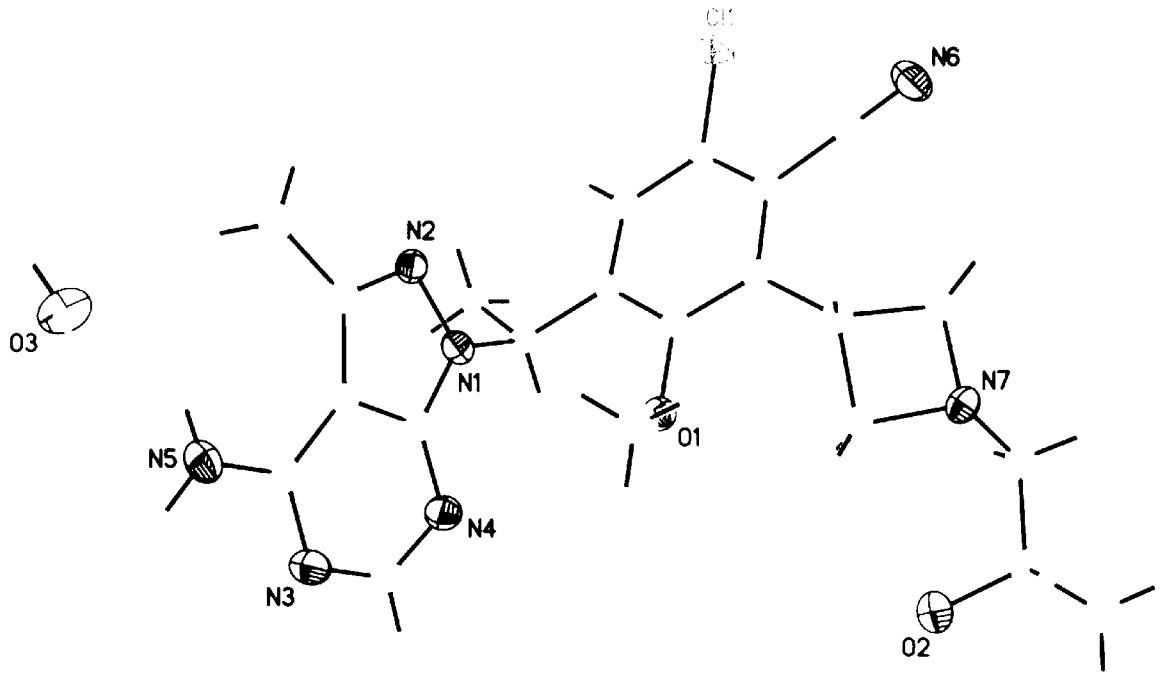
【請求項41】

如請求項1之用途，其中該化合物係(5S)-{3-[1-(R)-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

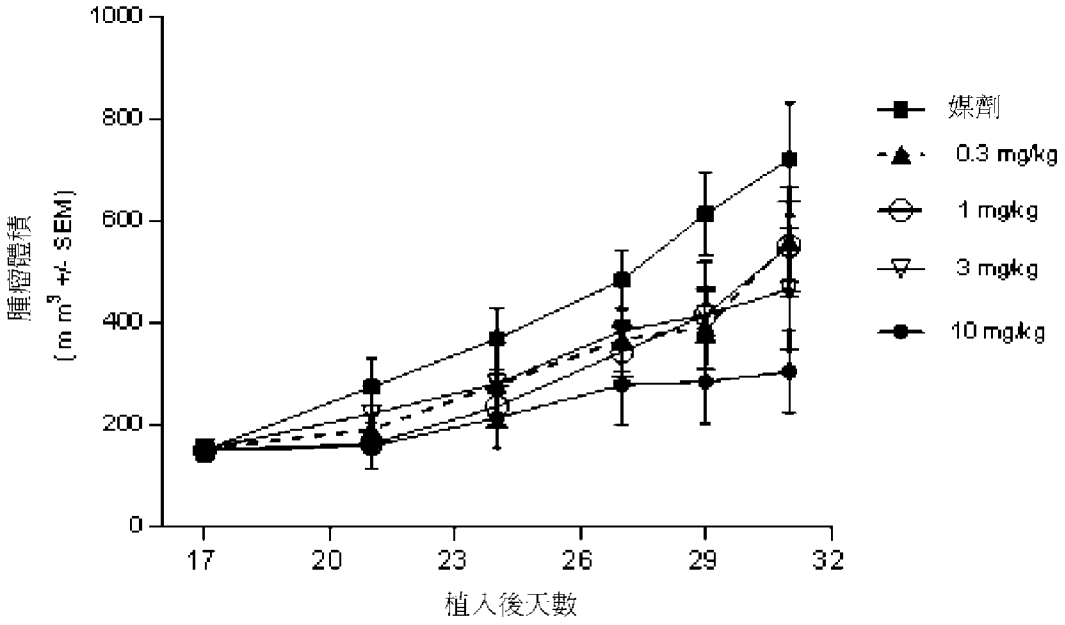
【請求項42】

如請求項1之用途，其中該化合物係(5S)-{3-[1-(S)-(4-胺基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯-2-乙氧基-6-氟苯基}-1,3-噁唑啶-2-酮或其醫藥學上可接受之鹽。

【發明圖式】



【圖 1】


腫瘤體積
(mm3 +/- SEM)
1000
800
600
400
200
0
17
20
23
26
29
32
植入後天數
媒劑
0.3 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg

【圖 2】