I850685

(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 I850685 B**

**(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日**

(21)申請案號：111123585 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.： *C07D519/00 (2006.01)* *C07D471/08 (2006.01)*
*C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/4995(2006.01)*
*A61K31/4375(2006.01)* *A61K31/4545(2006.01)*
*A61K31/5025(2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
*A61K31/551 (2006.01)* *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/06/26 美國 63/215,435
2021/12/29 美國 63/294,590
2022/06/09 美國 63/350,495

(71)申請人：美商亞雷生物製藥股份有限公司 (美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)
美國

(72)發明人：伊理斯 布萊恩 丹尼爾 ELLIS, BRYAN DANIEL (US)；希肯 艾瑞克 詹姆斯 HICKEN, ERIK JAMES (US)；賴爾德 伊連恩 如思 LAIRD, ELLEN RUTH (US)；樂札瑞 尼克拉斯 查爾斯 LAZZARA, NICHOLAS CHARLES (US)；紐豪斯 布萊德力 瓊 NEWHOUSE, BRADLEY JON (US)；帕傑克 史賓賽 菲力普 PAJK, SPENCER PHILLIP (US)；蘿森 瑞秋 柔依 ROSEN, RACHEL ZOE (US)；席爾普 盧梭 安卓 SHELP, RUSSELL ANDREW (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2021/127397A1

審查人員：徐永任

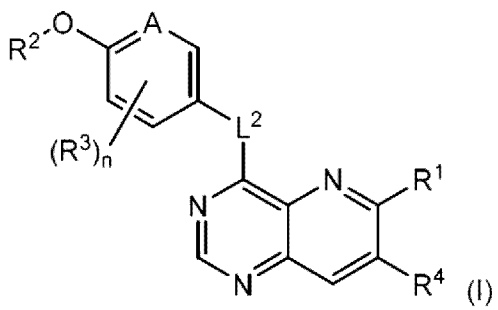
申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 502 頁

(54)名稱

HER2 突變抑制劑

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：

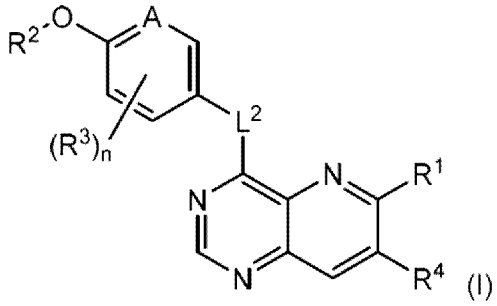


(I)

，

及其鏡像異構物，以及式(I)及該等鏡像異構物之醫藥學上可接受之鹽，其中 A、$L^2$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$ 及 n 如本文所定義。本發明進一步係關於包含此類化合物及鹽之醫藥組合物，以及此類化合物、鹽及組合物用於治療有需要個體之異常細胞生長(包括癌症)的方法及用途。

This invention relates to compounds of Formula (I):

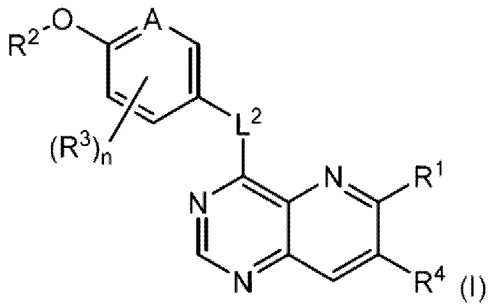


(I)

,

and enantiomers thereof, and to pharmaceutically acceptable salts of Formula (I) and said enantiomers, wherein A, $L^2$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, and n are as defined herein. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds and salts, and to methods and uses of such compounds, salts, and compositions for the treatment of abnormal cell growth, including cancer, in a subject in need thereof.

特徵化學式：



(I)

公告本

I850685

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

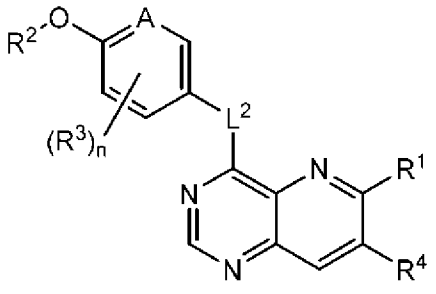
HER2突變抑制劑

【英文發明名稱】

HER2 MUTATION INHIBITORS

【中文】

本發明係關於式(I)化合物：

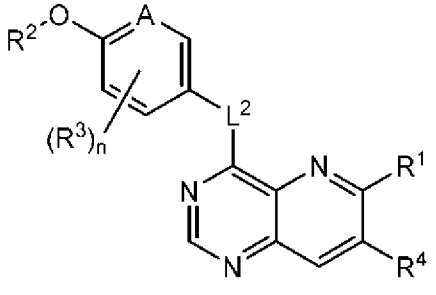


(I)，

及其鏡像異構物，以及式(I)及該等鏡像異構物之醫藥學上可接受之鹽，其中A、$L^2$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$及n如本文所定義。本發明進一步係關於包含此類化合物及鹽之醫藥組合物，以及此類化合物、鹽及組合物用於治療有需要個體之異常細胞生長(包括癌症)的方法及用途。

【英文】

This invention relates to compounds of Formula (I):



(I),

and enantiomers thereof, and to pharmaceutically acceptable salts of Formula (I) and said enantiomers, wherein A, $L^2$, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, and n are

as defined herein. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds and salts, and to methods and uses of such compounds, salts, and compositions for the treatment of abnormal cell growth, including cancer, in a subject in need thereof.

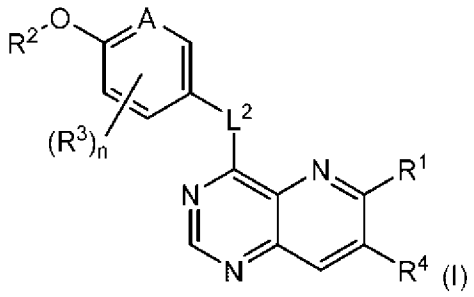
【指定代表圖】

無

【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】

HER2突變抑制劑

【英文發明名稱】

HER2 MUTATION INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用作共價HER2抑制劑之吡啶并[3,2-d]嘧啶化合物。本發明係關於式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，包含此類化合物及鹽之醫藥組合物，以及其用途。本發明亦係關於本發明化合物及其製備中之中間體的製備，含有本發明化合物之組合物，及本發明化合物之用途，包括治療個體之異常細胞生長，諸如癌症。

【先前技術】

【0002】 人類表皮生長因子受體2 (ErbB2，亦稱為HER2)為一種受體酪胺酸激酶，其屬於四種激酶(EGFR、ErbB2、ErbB3及ErbB4)之家族。HER2擴增在腫瘤學中之作用係眾所周知的，尤其乳癌、胃癌、肺癌及結腸癌。HER2擴增性乳癌及肺癌亦已知為轉移性的且產生腦轉移。HER2抑制劑係已知的，諸如圖卡替尼(tucatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)、沙匹替尼(sapitinib)、波奇替尼(poziotinib)、卡奈替尼(canertinib)、TAK-285及伐利替尼(varlitinib)，但並非所有彼等HER2抑制劑均可選擇。另外，存在用於HER2陽性癌症之單株抗體，諸如曲妥珠單抗(trastuzumab)及帕妥珠單抗(pertuzumab)。

【0003】 HER2基因之活化突變之報導愈來愈多。一種常見類型之HER2突變為插入突變。頻繁發生之插入突變為外顯子20之HER2 YVMA

突變。HER2突變癌症亦已知為轉移性的且產生腦轉移。參見Subramanian, Janakiraman等人「Emergence of ErbB2 Mutation as a Biomarker and an Actionable Target in Solid Cancers.」**The Oncologist**. 24(12) (2019): 第e1303至e1314頁；及Offin, Michael等人「Frequency and outcomes of Brain Metastases in Patients with HER2-Mutant Lung Cancers.」**Cancer**. 125(24) (2019): 第4380至4387頁。

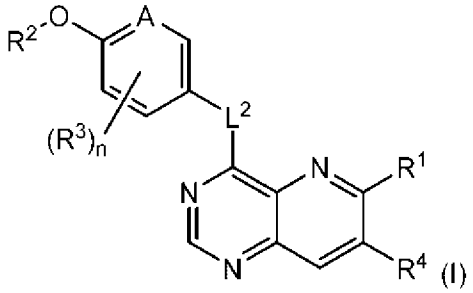
【0004】仍需要發現具有新穎活性譜之HER2突變抑制劑，諸如選擇性HER2突變抑制劑，其可適用於治療HER2突變癌症或其他增生性疾病或病狀。此外，腦滲透性HER2突變抑制劑可適用於治療HER2擴增性或HER2陽性癌症之腦轉移，包括HER2突變擴增性或HER2突變陽性癌症之腦轉移。

【發明內容】

【0005】本發明部分提供式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽。此類化合物可共價抑制HER2 (包括HER2突變)之活性，藉此實現生物功能。在一些實施例中，本發明提供對HER2突變具有選擇性之化合物。在一些實施例中，本發明提供對抑制HER2及HER2突變之親和力大於其對抑制EGFR之親和力的化合物。在一些實施例中，本發明提供可抑制HER2陽性或HER2擴增性癌症之腦轉移之活性的化合物。在另一實施例中，本發明提供可抑制HER2突變陽性或HER2突變擴增性癌症之腦轉移之活性的化合物。亦提供醫藥組合物及藥劑，其包含單獨或與額外抗癌治療劑組合的本發明之化合物或鹽。

【0006】本發明亦部分提供製備本發明之化合物、醫藥學上可接受之鹽及組合物之方法及使用前述者之方法。

【0007】 在一個態樣中，本發明提供一種式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中A、$L_1$、$L_2$、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$及n如本文所定義。

【0008】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在又一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。在又另一態樣中，醫藥組合物包含兩種或更多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0009】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療指示HER2突變抑制劑之疾病或病狀的醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀的醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在又一態樣中，本發明提供一種用於治療指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀的醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 本發明亦提供治療方法及用途，其包含向個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療需要此類治療之個體。在一些實施例中，本發明

提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療個體之異常細胞生長，尤其癌症。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑，尤其用於治療異常細胞生長(諸如癌症)之藥劑。

【0014】 在又另一態樣中，本發明提供如本文所描述之實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療指示HER2突變抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。

【0015】 在又另一態樣中，本發明提供如本文所描述之實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。在又一態樣中，本發明提供如本文所描述之實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。

【0016】 在又另一態樣中，本發明提供如本文所描述之實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指示HER2突變抑制劑之疾病或病狀。

【0017】 在又另一態樣中，本發明提供如本文所描述之實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀。在又一態樣中，本發明提供如本文所描述之實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀。

【0018】 在另一態樣中，本發明提供如本文實施例中之任一者中所

定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療癌症。

【0019】 在另一態樣中，本發明提供如本文實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

【0020】 在另一態樣中，本發明提供如本文實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。

【0021】 在又另一態樣中，本發明提供如本文實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀。在又一態樣中，本發明提供如本文實施例中之任一者中所定義的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀。

【0022】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之個體之異常細胞生長、尤其癌症的方法，其包含向該個體投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。式(I)化合物可作為單一藥劑投與，或可與其他抗癌治療劑，尤其與適合於特定癌症之標準護理藥劑組合投與。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療異常細胞生長、尤其癌症之方法，其包含投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或改善有需要之患者之異常細胞生長、尤其癌症的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之由HER2突變介導之病症的方法，其包含以有效治療該病症、尤其癌症的量向該個

體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之由HER2擴增性或HER2陽性癌症之腦轉移介導之病症的方法，其包含以有效治療該病症的量向該個體投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0027】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或預防由HER2突變調節之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之哺乳動物投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0028】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或預防由HER2擴增性或HER2陽性癌症之腦轉移調節之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之哺乳動物投與有效量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 在又一態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之個體之異常細胞生長、尤其癌症的方法，其包含向該個體投與一定量的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一定量的額外抗癌治療劑之組合，該等量一起有效治療該異常細胞生長。

【0030】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制有需要之患者之HER2突變活性的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制有需要之患者之HER2擴增性或HER2陽性癌症之腦轉移活性的方法，其包含向該患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0032】 下文所描述的本發明化合物之各實施例可與本文所描述的本發明化合物之一或多個其他實施例組合，該一或多個其他實施例與其所

組合之實施例不矛盾。

【0033】 另外，下面描述本發明之各實施例設想本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽在其範疇內。因此，除非明確相反指示，否則片語「或其醫藥學上可接受之鹽」內隱於本文所描述的所有化合物之描述中。

【0034】 除適用於人類治療以外，式(I)化合物亦適用於伴侶動物、野外動物及農場動物之獸醫學治療。

【實施方式】

【0035】

**序列表之參考**

本申請案經由EFS-Web以電子方式申請且包括呈.txt格式的以電子方式提交之序列表。該.txt文件含有2022年6月13日創建且大小為6 KB之名稱為「PC072760A_SEQ_LISTING_ST25.txt」之序列表。此.txt文件中所含之序列表係說明書之一部分且以全文引用之方式併入本文中。

【0036】 參考以下本發明之較佳實施例之詳細描述及本文中所包括之實例，可更容易理解本發明。應理解，本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的且並不意欲為限制性的。應進一步理解，除非在本文中特定地定義，否則本文所用之術語具有其在相關技術中已知的傳統含義。在所併入文獻及類似材料中之一或多者(包括但不限於所定義之術語、術語使用、所描述之技術或其類似者)與本申請案不同或抵觸的情況下，以本申請案為準。

【0037】

**定義**

如本文所用，除非另外指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該

(the)」包括複數個提及物。舉例而言，「一」取代基包括一或多個取代基。

【0038】 本文所描述之本發明可在不存在本文未特定揭示之任何要素的情況下實踐。因此，例如，在本文之各情況下，術語「包含」、「基本上由...組成」及「由...組成」中之任一者可經另兩個術語中之任一者替換。

【0039】 本發明化合物意謂式(I)、式(Ia)、式(II)或式(III)之化合物以及所有實例。

【0040】 如本文所用，「烷基」意謂具有特定數目個碳原子之飽和單價脂族烴基，包括直鏈及分支鏈基團。

【0041】 一些烷基部分具有縮寫，例如甲基(「Me」)、乙基(「Et」)、丙基(「Pr」)及丁基(「Bu」)，且使用其他縮寫來表示化合物之特定異構物，例如1-丙基或正丙基(「*n*-Pr」)、2-丙基或異丙基(「*i*-Pr)」、1-丁基或正丁基(「*n*-Bu」)、2-甲基-1-丙基或異丁基(「*i*-Bu」)、1-甲基丙基或二級丁基(「*s*-Bu」)、1,1-二甲基乙基或三級丁基(「*t*-Bu」)及其類似者。縮寫有時與元素縮寫及化學結構結合使用，例如甲醇(「MeOH」)或乙醇(「EtOH」)。

【0042】 當取代基定義為兩個基團之組合(例如烷氧基烷基)時，所關注部分始終經由所命名之兩個基團中之第二者(在此情況下烷基)連接。因此，舉例而言，乙氧基甲基對應於$CH_2CH_3$-O-$CH_2$-。

【0043】 如本文所用，「雜環」或「雜環的」或「雜環基」可互換使用以意謂含有指定數目個環原子且含有至少一個選自N、O及S之雜原子作為環成員的非芳族飽和環系統，其中環S原子視情況經一個或兩個側氧

基取代(亦即$S(O)_q$，其中q為0、1或2)，且其中雜環經由可為C或N之環原子連接至基礎分子。雜環包括與一或多個其他雜環或碳環螺環接、橋接或稠合的環，其限制條件為與基礎分子之連接點為環系統之雜環部分的原子。較佳地，雜環含有1至4個選自N、O及$S(O)_q$之雜原子作為環成員，且更佳1至2個環雜原子，其限制條件為此類雜環不含兩個鄰接氧原子。

【0044】 根據本文中之定義，雜環通常包括3至10員雜環基，且更佳為4至10員或4至7員雜環基。

【0045】 飽和雜環之實例包括但不限於環氧乙烷(環氧乙烷基)、環硫乙烷(環硫乙烷基)、氮丙啶(氮丙啶基)、氧雜環丁烷(氧雜環丁烷基)、硫雜環丁烷(硫雜環丁烷基)、氮雜環丁烷(氮雜環丁烷基)、四氫呋喃(四氫呋喃基)、四氫噻吩(四氫噻吩基)、吡咯啶(吡咯啶基)、四氫哌喃(四氫哌喃基)、四氫噻喃(四氫噻喃基)、哌啶(哌啶基)、1,4-二噁烷(1,4-二噁烷基)、1,4-氧雜環硫乙烷(oxathiarane) (1,4-氧雜環硫乙烷基)、味啉(味啉基)、1,4-二噻烷(1,4-二噻烷基)、哌吡(哌吡基)、硫代味啉(硫代味啉基)、氧雜環庚烷(氧雜環庚烷基)、硫雜環庚烷(硫雜環庚烷基)、氮雜環庚烷(氮雜環庚烷基)、1,4-二氧雜環庚烷(1,4-二氧雜環庚烷基)、1,4-氧硫雜環庚烷(1,4-氧硫雜環庚烷基)、1,4-氧氮雜環庚烷(1,4-氧氮雜環庚烷基)、1,4-硫氮雜環庚烷(1,4-硫氮雜環庚烷基)、1,4-二氮雜環庚烷(1,4-二氮雜環庚烷基)及1,4-二硫雜環庚烷(1,4-二硫雜環庚烷基)。

【0046】 應理解，通常不超過兩個N、O或S原子依次連接，例外為側氧基連接至S形成磺醯基的情況，或在某些雜芳基環的情況下，諸如三唑、四唑、噁二唑、噻二唑、三吡及其類似者。

【0047】 如本文所用，「芳基」意謂具有公認的芳族性特徵的視情

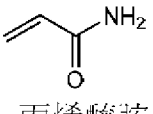
況經取代之單環或稠合雙環或多環環系統，其中至少一個環含有完全共軛π電子系統。

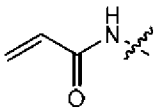
【0048】 如本文所用，「雜芳基」意謂具有公認的芳族性特徵的如下單環或稠合雙環或多環環系統，其含有如上文在「芳基」下所定義之指定數目個環原子且包括至少一個選自N、O及S之雜原子作為芳族環中之環成員。包括雜原子使得5員環以及6員環具有芳族性。通常，雜芳基含有5至12個環原子(「5至12員雜芳基」)，且更佳5至10個環原子(「5至10員雜芳基」)。在較佳實施例中，雜芳基含有9至10個成員(「9至10員雜芳基」)。雜芳基環經由雜芳族環之環原子連接至基礎分子，以使得保持芳族性。因此，6員雜芳基環可經由環C原子連接至基礎分子，而5員雜芳基環可經由環C或N原子連接至基礎分子。雜芳基亦可與另一芳基或雜芳基環稠合，或與飽和或部分不飽和碳環或雜環稠合。未經取代之雜芳基的實例包括(但不限於)單環雜芳基，諸如吡咯(吡咯基)、呋喃(呋喃基)、噻吩(噻吩基)、吡唑(吡唑基)、咪唑(咪唑基)、異噁唑(異噁唑基)、噁唑(噁唑基)、異噻唑(異噻唑基)、噻唑(噻唑基)、1,2,3-三唑(1,2,3-三唑基)、1,3,4-三唑(1,3,4-三唑基)、1-氧雜-2,3-二唑(1-氧雜-2,3-二唑基)、1-氧雜-2,4-二唑(1-氧雜-2,4-二唑基)、1-氧雜-2,5-二唑(1-氧雜-2,5-二唑基)、1-氧雜-3,4-二唑(1-氧雜-3,4-二唑基)、1-硫雜-2,3-二唑(1-硫雜-2,3-二唑基)、1-硫雜-2,4-二唑(1-硫雜-2,4-二唑基)、1-硫雜-2,5-二唑(1-硫雜-2,5-二唑基)、1-硫雜-3,4-二唑(1-硫雜-3,4-二唑基)、四唑(四唑基)、吡啶(吡啶基)、嗒吡(嗒吡基)、嘧啶(嘧啶基)及吡吡(吡吡基)；及稠合雜芳基，諸如苯并呋喃(苯并呋喃基)、苯并噻吩(苯并噻吩基)、吲哚(吲哚基)、苯并咪唑(苯并咪唑基)、吲唑(吲唑基)、苯并三唑(苯并三唑基)、吡咯并[2,3-

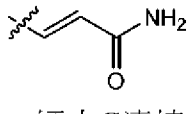
*b*]吡啶(吡咯并[2,3-*b*]吡啶基)、吡咯并[2,3-*c*]吡啶(吡咯并[2,3-*c*]吡啶基)、吡咯并[3,2-*c*]吡啶(吡咯并[3,2-*c*]吡啶基)、吡咯并[3,2-*b*]吡啶(吡咯并[3,2-*b*]吡啶基)、咪唑并[4,5-*b*]吡啶(咪唑并[4,5-*b*]吡啶基)、咪唑并[4,5-*c*]吡啶(咪唑并[4,5-*c*]吡啶基)、吡唑并[4,3-*d*]吡啶(吡唑并[4,3-*d*]吡啶基)、吡唑并[4,3-*c*]吡啶(吡唑并[4,3-*c*]吡啶基)、吡唑并[3,4-*c*]吡啶(吡唑并[3,4-*c*]吡啶基)、吡唑并[3,4-*b*]吡啶(吡唑并[3,4-*b*]吡啶基)、異吲哚(異吲哚基)、吲唑(吲唑基)、嘌呤(嘌呤基)、吲呻(吲呻基)、咪唑并[1,2-*a*]吡啶(咪唑并[1,2-*a*]吡啶基)、咪唑并[1,5-*a*]吡啶(咪唑并[1,5-*a*]吡啶基)、吡唑并[1,5-*a*]吡啶(吡唑并[1,5-*a*]吡啶基)、吡咯并[1,2-*b*]嗒咿(吡咯并[1,2-*b*]嗒咿基)、咪唑并[1,2-*c*]嘧啶(咪唑并[1,2-*b*]嗒咿基)、喹啉(喹啉基)、異喹啉(異喹啉基)、啐啉(啐啉基)、喹唑啉(喹唑啉基)、喹喏啉(喹喏啉基)、呔咿(呔咿基)、1,5-啶啶(1,5-啶啶基)、1,6-啶啶(1,6-啶啶基)、1,7-啶啶(1,7-啶啶基)、1,8-啶啶(1,8-啶啶基)、2,6-啶啶(2,6-啶啶基)、2,7-啶啶(2,7-啶啶基)、吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(吡啶并[3,2-*d*]嘧啶基)、吡啶并[4,3-*d*]嘧啶(吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基)、吡啶并[3,4-*d*]嘧啶(吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基)、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶(吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基)、吡啶并[2,3-*b*]吡咿(吡啶并[2,3-*b*]吡咿基)、吡啶并[3,4-*b*]吡咿(吡啶并[3,4-*b*]吡咿基)、嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶(嘧啶并[5,4-*d*]嘧啶基)、吡咿并[2,3-*b*]吡咿(吡咿并[2,3-*b*]吡咿基)及嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶(嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶基)。雜芳基未經取代或如本文進一步所描述經取代。

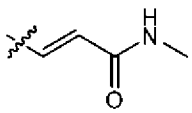
【0049】 如本文所用，「丙烯醯胺」意謂$CH_2$=CHC(=O)$NH_2$基團，其中該基團可經由氮連接($CH_2$=CHC(=O)NH-)或經由碳連接(-CHCHC(=O)$NH_2$)。丙烯醯胺基團可經取代，諸如*N*-甲基-3-丙烯醯胺

(-CH=CHC(=O)NHCH$_3$)。


丙烯醯胺


經由N連接


經由C連接


*N*-甲基-3-丙烯醯胺

【0050】 如本文所用，「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴及碘(F、Cl、Br、I)。較佳地，鹵基係指氟或氯(F或Cl)。

【0051】 如本文所用，「側氧基」係指雙鍵氧(=O)。

【0052】 如本文所用，「乙烯磺醯基」意謂-S(=O)$_2$CH=CH$_2$基團。

【0053】 「視情況存在(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生但非必須發生，且該描述包括事件或情形發生之情況及不發生之情況。

【0054】 術語「視情況經取代」及「經取代或未經取代」可互換使用以指示所描述之特定基團可不具有非氫取代基(亦即未經取代)，或該基團可具有一或多個非氫取代基(亦即經取代)。若未另外規定，則可存在之取代基的總數目等於所描述基團之未經取代形式上存在的H原子數目。在視情況存在之取代基經由雙鍵連接的情況下，諸如側氧基(=O)取代基，該基團佔據兩個可用化合價，因此所包括的其他取代基之總數目減二。在視情況存在之取代基獨立地選自替代取代基清單的情況下，所選基團相同或不同。在整個本發明中，應理解，視情況存在之取代基的數目及性質將限於此類取代在化學上合理的程度。

【0055】 通常，本文描述為視情況經「一或多個」取代基取代之基團視情況經1至4個此類取代基取代，較佳視情況經1至3個此類取代基取代，且更佳視情況經1至2個此類取代基取代。本文中對基團「視情況經視情況存在之取代基清單中之一或多者取代」的敍述可替換為「視情況經1

至4個此類視情況存在之取代基取代」、「視情況經1至3個此類視情況存在之取代基取代」、「視情況經1至2個此類視情況存在之取代基取代」、「視情況經一個、兩個、三個或四個此類視情況存在之取代基取代」、「視情況經一個、兩個或三個此類視情況存在之取代基取代」或「視情況經一個或兩個此類視情況存在之取代基取代」。

【0056】 若取代基被描述為「獨立地選自」一個群，則各取代基獨立於其他取代基經選擇。因此各取代基可與其他取代基相同或不同。

【0057】 如本文所用，「醫藥學上可接受」意謂物質或組合物在化學上及/或毒理學上與包含調配物之其他成分及/或用其治療之哺乳動物相容。

【0058】 如本文所用，「HER2突變」意謂HER2受體酪胺酸蛋白激酶之一或多個突變。在某些實施例中，HER2突變為HER2之外顯子20處的YVMA (SEQ ID NO: 2)插入(「HER2-YVMA」)。HER2突變可意謂HER2受體酪胺酸蛋白激酶之一或多個突變。

【0059】 如本文用於描述功能上定義之受體配體或酶抑制劑的「選擇性」意謂與同一家族中之其他受體或酶亞型相比較，對所定義之受體或酶亞型具有選擇性。舉例而言，選擇性HER2突變抑制劑為相較於EGFR酶亞型更強效地抑制HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)插入酶亞型的化合物。此選擇性在一個實施例中為至少2倍(使用習知結合分析所量測)，或在另一實施例中為至少10倍，或在又一實施例中為至少100倍。

【0060】 在整個申請案中使用的其他縮寫包括：大約(「~」)、乙醯基(「Ac」)、乙腈(「ACN」)、乙醯氧基(「AcO」或「OAc」)、水性(「aq」)、苯甲基(「Bn」)、氯化甲烷(methylene chloride)/二氯甲烷

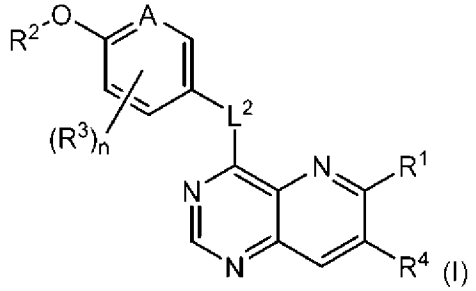
/$CH_2Cl_2$（「DCM」）、二乙胺(「DEA」)、二異丙基乙胺(「DIPEA」)、*N*,*N*-二甲基乙醯胺(「DMA」)、4-二甲胺基吡啶(「DMAP」)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(「DMF」)、二甲亞碸(「DMSO」)、乙酸乙酯(「EtOAc」)、小時(「h」)、六氟磷酸1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物(「HATU」)、乙酸(「HOAc」或「AcOH」)、異丙醇(「IPA」)、分鐘(「min」)、質譜(「MS」)、甲基三級丁基醚(「MTBE」)、苯基(「Ph」)、滯留溶離份(「Rf」)、滯留時間(「rt」)、飽和(「sat.」)、超臨界流體層析(「SFC」)、丙基膦酸酐(「T3P」)、三氟乙酸(「TFA」)、四氫呋喃(「THF」)、薄層層析(「TLC」)。

【0061】 繪製至環系統中(相對於連接在確切頂點處)之鍵指示該鍵可連接至適合環原子中之任一者。穿過鍵之波浪線(〰)指示連接點。

【0062】

**HER2突變抑制劑化合物**

在一個態樣中，本發明提供一種式(I)化合物：




(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A係選自碳及氮，其中$R^3$可在A為碳時與其鍵結；

$R^1$係選自由以下組成之群：$-L^1-R^5$、$-NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基；

$R^2$為含有一個、兩個或三個選自N、O及S之雜原子的9至10員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之

基團取代；

各$R^3$獨立地選自鹵素、甲基、二氟甲基及三氟甲基；

$R^4$為氫、氯或甲氧基；

$L^1$係選自由以下組成之群：鍵、$CHR^8$、O、$NR^8$及S；

$L^2$係選自NH及O；

$R^5$為含有1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子的4至10員雜環，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、乙炔基、環丙基及環丁基；

$R^6$係選自由以下組成之群：氰基、1-丙-2-烯-1-酮、1-(2-氟丙-2-烯-1-酮)、1-(2-甲基丙-2-烯-1-酮)、*N*-(*N*-甲基丙烯醯胺)、1-丁-2-炔-1-酮、乙烯磺醯基及(雙環[1.1.0]丁-1-基)甲酮；

$R^7$及$R^8$獨立地為氫或甲基；且

n為0、1或2。

【0063】 在式(I)之較佳實施例中，A為碳，其中$R^3$可鍵結至A。

【0064】 在式(I)之較佳實施例中，$L^2$為NH。

【0065】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：$-L^1-R^5$、$-NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基哌吩-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌吩-1-基、(1-丙烯

醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺、丙-2-烯-1-酮、9-丙烯醯基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基、4-丙烯醯基-3-環丙基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-乙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-2,6-二甲基哌啶-4-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-6-甲基哌啶-3-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、2-(丁-2-炔醯基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-甲基哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、4-(丁-2-炔醯

基)-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)哌啉-1-基、4-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、1-(丁-2-炔醯基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基、8-(2-氟丙烯醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-(丁-2-炔醯基)氮雜環庚烷-4-基、7-丙烯醯基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基、3-丙烯醯基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-氰基-3,3-二甲基哌啉-1-基、3-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-丙烯醯基-3-異丙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基、4-丙烯醯基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、6-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基、4-丙烯醯基-3-(三級丁基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5,5-二甲基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)甲基、1-(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)乙基、1-丙烯醯基-5-環丙基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-環丁基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基、5-丙烯醯基-5,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基、5-(丁-2-炔醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-乙炔基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、4-甲基丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、*N*-(1-吡咯啶-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺、4-甲基丙烯醯基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基、6-丙烯醯基

-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-6-基、2-丙烯醯基八氫環戊[c]吡咯-4-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基及8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基。

【0066】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：-$L^1$-$R^5$、-$NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基哌吩-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌吩-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌吩-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌吩-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌吩-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯

基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺及丙-2-烯-1-酮。

【0067】 在式(I)之較佳實施例中，$R^1$係選自由-$L^1$-$R^5$及-$NR^6R^7$組成之群。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基哌吩-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌吩-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌吩-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌吩-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌吩-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]

辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺、9-丙烯醯基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基、4-丙烯醯基-3-環丙基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-乙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-2,6-二甲基哌啶-4-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-6-甲基哌啶-3-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、2-(丁-2-炔醯基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-甲基哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)哌啉-1-基、4-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、1-(丁-2-炔醯基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基、8-(2-氟丙烯醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-(丁-2-炔醯基)氮雜環庚烷-4-基、7-丙烯醯基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基、3-丙烯醯基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-氰基-3,3-二甲基哌啉-1-基、3-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-丙烯醯基-3-異丙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基、4-丙烯醯基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、6-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基、4-

丙烯醯基-3-(三級丁基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5,5-二甲基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)甲基、1-(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)乙基、1-丙烯醯基-5-環丙基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-環丁基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基、5-丙烯醯基-5,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基、5-(丁-2-炔醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-乙炔基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、4-甲基丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、*N*-(1-吡咯啶-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺、4-甲基丙烯醯基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-6-基、2-丙烯醯基八氫環戊[c]吡咯-4-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基及8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基。

【0068】 在式(I)之較佳實施例中，$R^1$係選自由-$L^1$-$R^5$及-$NR^6R^7$組成之群。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-

基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺及*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺。

【0069】 在式(I)之更佳實施例中，$R^1$為-$L^1$-$R^5$。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]

庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、9-丙烯醯基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基、4-丙烯醯基-3-環丙基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-乙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-2,6-二甲基哌啶-4-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-6-甲基哌啶-3-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、2-(丁-2-炔醯基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-甲基哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)哌啉-1-基、4-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、1-(丁-2-炔醯基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基、8-(2-氟丙烯醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-(丁-2-炔醯基)氮雜環庚烷-4-基、7-丙烯醯基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、2-丙烯

醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基、3-丙烯醯基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-氰基-3,3-二甲基哌啉-1-基、3-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-丙烯醯基-3-異丙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基、4-丙烯醯基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、6-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基、4-丙烯醯基-3-(三級丁基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5,5-二甲基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)甲基、1-(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)乙基、1-丙烯醯基-5-環丙基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-環丁基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基、5-丙烯醯基-5,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基、5-(丁-2-炔醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-乙炔基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、4-甲基丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、*N*-(1-吡咯啶-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺、4-甲基丙烯醯基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-6-基、2-丙烯醯基八氫環戊[c]吡咯-4-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基及8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基。在式(I)之更佳實施例中，$R^1$為-$L^1$-$R^5$。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-

丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基哌啡-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啡-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌啡-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌啡-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌啡-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基及1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基。

【0070】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：$-L^1-R^5$、$-NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基，其中$R^1$不為1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基哌啡-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啡-1-

基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌呄-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌呄-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌呄-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺、丙-2-烯-1-酮、9-丙烯醯基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基、4-丙烯醯基-3-環丙基哌呄-1-基、4-丙烯醯基-3-乙基哌呄-1-基、1-丙烯醯基-2,6-二甲基哌啶-4-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(二氟甲基)哌呄-1-基、1-丙烯醯基-6-甲基哌啶-3-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、2-(丁-2-炔醯基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-甲基哌呄-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3,3-二甲基哌呄-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(甲氧基甲基)哌呄-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、4-

(丁-2-炔醯基)-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)哌啉-1-基、4-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、1-(丁-2-炔醯基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基、8-(2-氟丙烯醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-(丁-2-炔醯基)氮雜環庚烷-4-基、7-丙烯醯基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基、3-丙烯醯基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-氰基-3,3-二甲基哌啉-1-基、3-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-丙烯醯基-3-異丙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基、4-丙烯醯基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、6-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基、4-丙烯醯基-3-(三級丁基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5,5-二甲基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)甲基、1-(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)乙基、1-丙烯醯基-5-環丙基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-環丁基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基、5-丙烯醯基-5,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基、5-(丁-2-炔醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-乙炔基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、4-甲基丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、*N*-(1-吡咯啶-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺、4-甲基丙烯醯基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基、6-丙烯醯基

-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-6-基、2-丙烯醯基八氫環戊[c]吡咯-4-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基及8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基。

【0071】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：-$L^1$-$R^5$、-$NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基，其中$R^1$不為1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基哌吩-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌吩-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌吩-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌吩-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌吩-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-

基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺及丙-2-烯-1-酮。

【0072】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：-$L^1$-$R^5$、-$NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基，其中$R^1$不為4-丙烯醯基哌呾-1-基。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌呾-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌呾-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌呾-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌呾-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基

-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺、丙-2-烯-1-酮、9-丙烯醯基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基、4-丙烯醯基-3-環丙基哌啡-1-基、4-丙烯醯基-3-乙基哌啡-1-基、1-丙烯醯基-2,6-二甲基哌啶-4-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(二氟甲基)哌啡-1-基、1-丙烯醯基-6-甲基哌啶-3-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、2-(丁-2-炔醯基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-甲基哌啡-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3,3-二甲基哌啡-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(三氟甲基)哌啡-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)哌啡-1-基、4-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)-3,3-二甲基哌啡-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)-3,3-二甲基哌啡-1-基、1-(丁-2-炔醯基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基、8-(2-氟丙烯醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-(丁-2-炔醯基)氮雜環庚烷-4-基、7-丙烯醯基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基、3-丙烯醯基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-氰基-3,3-二甲基哌啡-1-基、3-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-丙烯醯基-3-異丙基哌啡-1-基、1-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-丙烯醯基氮雜

環丁烷-3-基、4-丙烯醯基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、6-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基、4-丙烯醯基-3-(三級丁基)哌啡-1-基、1-丙烯醯基-5,5-二甲基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-(二氟甲基)哌啡-1-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)甲基、1-(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)乙基、1-丙烯醯基-5-環丙基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-環丁基哌啡-1-基、1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基、5-丙烯醯基-5,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基、5-(丁-2-炔醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-乙炔基哌啡-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、4-甲基丙烯醯基-3,3-二甲基哌啡-1-基、4-丙烯醯基-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基、*N*-(1-吡咯啶-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺、4-甲基丙烯醯基哌啡-1-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-6-基、2-丙烯醯基八氫環戊[c]吡咯-4-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基及8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基。

【0073】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：$-L^1-R^5$、$-NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基，其中$R^1$不為4-丙烯醯基哌啡-1-基。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啡-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-

基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺及丙-2-烯-1-酮。

【0074】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：-$L^1$-$R^5$、-$NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基，其中$R^1$不為1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯或4-丙烯醯基哌啉-1-基。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二

甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺、丙-2-烯-1-酮、9-丙烯醯基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基、4-丙烯醯基-3-環丙基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-乙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-2,6-二甲基哌啶-4-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-6-甲基哌啶-3-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、2-(丁-2-炔醯基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-甲基哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(三氟甲基)哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)哌啉-1-基、4-(雙環[1.1.0]

丁烷-1-羰基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)-3,3-二甲基哌啉-1-基、1-(丁-2-炔醯基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基、8-(2-氟丙烯醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-(丁-2-炔醯基)氮雜環庚烷-4-基、7-丙烯醯基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基、3-丙烯醯基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-氰基-3,3-二甲基哌啉-1-基、3-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-丙烯醯基-3-異丙基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基、4-丙烯醯基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、6-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基、4-丙烯醯基-3-(三級丁基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5,5-二甲基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)甲基、1-(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)乙基、1-丙烯醯基-5-環丙基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-環丁基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基、5-丙烯醯基-5,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基、5-(丁-2-炔醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-乙炔基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、4-甲基丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、*N*-(1-吡咯啶-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺、4-甲基丙烯醯基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-6-基、2-丙烯醯基八氫

環戊[c]吡咯-4-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基及8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基。

【0075】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：-$L^1$-$R^5$、-$NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基，其中$R^1$不為1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯或4-丙烯醯基哌吡啉-1-基。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌吡啉-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基哌啶-4-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌吡啉-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌吡啉-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌吡啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基

-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺及丙-2-烯-1-酮。

【0076】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：-$L^1$-$R^5$、-$NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基，其中$R^1$不為1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、4-丙烯醯基哌啡-1-基或1-丙烯醯基哌啶-4-基。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啡-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌啡-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌啡-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌啡-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯

基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺、丙-2-烯-1-酮、9-丙烯醯基-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基、4-丙烯醯基-3-環丙基哌啡-1-基、4-丙烯醯基-3-乙基哌啡-1-基、1-丙烯醯基-2,6-二甲基哌啶-4-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(二氟甲基)哌啡-1-基、1-丙烯醯基-6-甲基哌啶-3-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基、2-(丁-2-炔醯基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-甲基哌啡-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3,3-二甲基哌啡-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(甲氧基甲基)哌啡-1-基、4-(丁-2-炔醯基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、4-(丁-2-炔醯基)-3-(三氟甲基)哌啡-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)哌啡-1-基、4-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)-3,3-二甲基哌啡-1-基、4-(2-氟丙烯醯基)-3,3-二甲基哌啡-1-基、1-(丁-2-炔醯基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-6-基、8-(2-氟丙烯醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-(丁-2-炔醯基)氮雜環庚烷-4-基、7-丙烯醯基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基、3-丙烯醯基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、8-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、3-丙烯醯基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-氰基-3,3-二甲基哌啡-1-基、3-(丁-2-炔醯基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、4-丙烯醯基-3-異丙基哌啡-1-基、1-丙烯醯基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基、1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基、4-丙烯醯基-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基、6-丙烯醯基-1,6-二

氮雜螺[3.3]庚-1-基、4-丙烯醯基-3-(三級丁基)哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5,5-二甲基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-(二氟甲基)哌啉-1-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)甲基、1-(1-丙烯醯基氮雜環丁烷-3-基)乙基、1-丙烯醯基-5-環丙基吡咯啶-3-基、4-丙烯醯基-3-環丁基哌啉-1-基、1-丙烯醯基-5-(甲氧基甲基)吡咯啶-3-基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-基、5-丙烯醯基-5,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基、5-(丁-2-炔醯基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-乙炔基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基、4-甲基丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、4-丙烯醯基-3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基、*N*-(1-吡咯啶-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺、4-甲基丙烯醯基哌啉-1-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基、6-丙烯醯基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-丙烯醯基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-6-基、2-丙烯醯基八氫環戊[c]吡咯-4-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基及8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基。

【0077】 在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：$-L^1-R^5$、$-NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基，其中$R^1$不為1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯、4-丙烯醯基哌啉-1-基或1-丙烯醯基哌啶-4-基。在式(I)之一個實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基、1-丙烯醯基六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、1-(雙環[1.1.0]丁烷-1-羰基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-5(1*H*)-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)硫基、2-丙烯醯基-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啉-1-基、(1-丙烯醯基哌啶-4-基)(甲基)胺基、1-丙烯醯基哌啶-3-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-5-基、3-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基、(1-丙烯醯基氮雜環丁烷

-3-基)硫基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、5-丙烯醯基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、4-丙烯醯基-3-(三氟甲基)哌啡-1-基、4-丙烯醯基-3-甲基哌啡-1-基、4-丙烯醯基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、6-丙烯醯基-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌啡-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基、1-丙烯醯基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-4-基、1-丙烯醯基-2-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基-5-甲基吡咯啶-3-基、1-丙烯醯基-3-甲基哌啶-4-基、1-丙烯醯基氮雜環庚烷-3-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基、4-丙烯醯基-4-氮雜螺[2.5]辛-7-基、8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、1-丙烯醯基八氫環戊[*b*]吡咯-4-基、2-丙烯醯基八氫環戊[*c*]吡咯-5-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基、*N*-丙烯醯胺、*N*-丁-2-炔醯胺、*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-*N*-乙烯磺醯胺、*N*-甲基-3-丙烯醯胺、*N*-甲基-*N*-丙烯醯胺及丙-2-烯-1-酮。

【0078】 在式(I)之較佳實施例中，$R^1$係選自由以下組成之群：4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌啡-1-基、6-丙烯醯基-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基及8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基。

【0079】 在式(I)之一個實施例中，$L^1$係選自由以下組成之群：鍵、O、$NR^8$及S。在式(I)之較佳實施例中，$L^1$係選自由鍵或O組成之群。在更佳實施例中，$L^1$為鍵(亦即，$R^1$為$R^5$)。

【0080】 在式(I)之一個實施例中，$R^5$為含有1或2個選自氮及氧之雜原子的4至9員雜環，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲

基、三氟甲基、甲氧基甲基、乙炔基、環丙基及環丁基。在式(I)之一些實施例中，$R^5$經由雜環中之氮雜原子連接至$L^1$。在式(I)之一些實施例中，$R^5$經由雜環中之碳原子連接至$L^1$。在式(I)之一個實施例中，$R^6$為$R^5$之環氮原子上的取代。

【0081】 在式(I)之一個實施例中，$R^5$為含有1或2個氮雜原子之4至8員雜環，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個獨立地選自甲基及三氟甲基之基團取代。在式(I)之一些實施例中，$R^5$經由雜環中之氮雜原子連接至$L^1$。在式(I)之一些實施例中，$R^5$經由雜環中之碳原子連接至$L^1$。在式(I)之一個實施例中，$R^6$為$R^5$之環氮原子上的經取代基團。

【0082】 在式(I)之較佳實施例中，$R^5$為含有1或2個氮雜原子之4至8員雜環，其中該雜環經一個$R^6$取代，且亦經1或2個基團甲基取代。在式(I)之更佳實施例中，$R^5$為含有1或2個氮雜原子之4至8員雜環，其中該雜環經一個$R^6$取代，且亦經2個基團甲基取代。在式(I)之再更佳實施例中，$R^5$為含有1或2個氮雜原子之6員雜環，其中該雜環經一個$R^6$取代，且亦經2個基團甲基取代。在式(I)之某些實施例中，$R^5$係選自由以下組成之群：4-丙烯醯基-3,3-二甲基哌咁-1-基、1-丙烯醯基-6,6-二甲基哌啶-3-基、4-丙烯醯基-5,5-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,3-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌咁-1-基、1-丙烯醯基-2,2-二甲基哌啶-4-基及1-丙烯醯基-6,6-二甲基氮雜環庚烷-4-基。

【0083】 在式(I)之較佳實施例中，$L^1$為鍵，且$R^5$為含有1或2個選自由N及O組成之群之雜原子的4至7員單環雜環，其中該雜環經由環氮原子連接，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲

氧基甲基、乙炔基、環丙基及環丁基。在式(I)之更佳實施例中，$R^6$係選自1-丙-2-烯-1-酮及1-丁-2-炔-1-酮。在式(I)之較佳實施例中，$R^6$為1-丙-2-烯-1-酮。在式(I)之另一實施例中，$R^5$為含有1或2個氮雜原子之6員單環雜環，其中該雜環經由環氮原子連接，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個甲基取代。在式(I)之較佳實施例中，$R^5$為含有2個氮雜原子之6員單環雜環，其中該雜環經由環氮原子連接，其中該雜環經一個$R^6$取代，且經1或2個甲基取代。

【0084】 在式(I)之一個實施例中，$R^6$係選自由以下組成之群：氰基、1-丙-2-烯-1-酮(-C(=O)C(H)=$CH_2$)、1-(2-氟丙-2-烯-1-酮) (-C(=O)C(F)=$CH_2$)、1-(2-甲基丙-2-烯-1-酮) (-C(=O)C($CH_3$)=$CH_2$)、*N*-(*N*-甲基丙烯醯胺) (-N($CH_3$)C(=O)C(H)=$CH_2$)、1-丁-2-炔-1-酮(-C(=O)C≡C$CH_3$)、乙烯磺醯基及(雙環[1.1.0]丁-1-基)甲酮。在式(I)之另一實施例中，$R^6$係選自由以下組成之群：1-丙-2-烯-1-酮、1-丁-2-炔-1-酮、乙烯磺醯基及(雙環[1.1.0]丁-1-基)甲酮。在式(I)之較佳實施例中，$R^6$為1-丙-2-烯-1-酮。

【0085】 在另一實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$R^2$為含有兩至三個選自N及S之雜原子的9員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基可視情況經一個甲基取代。

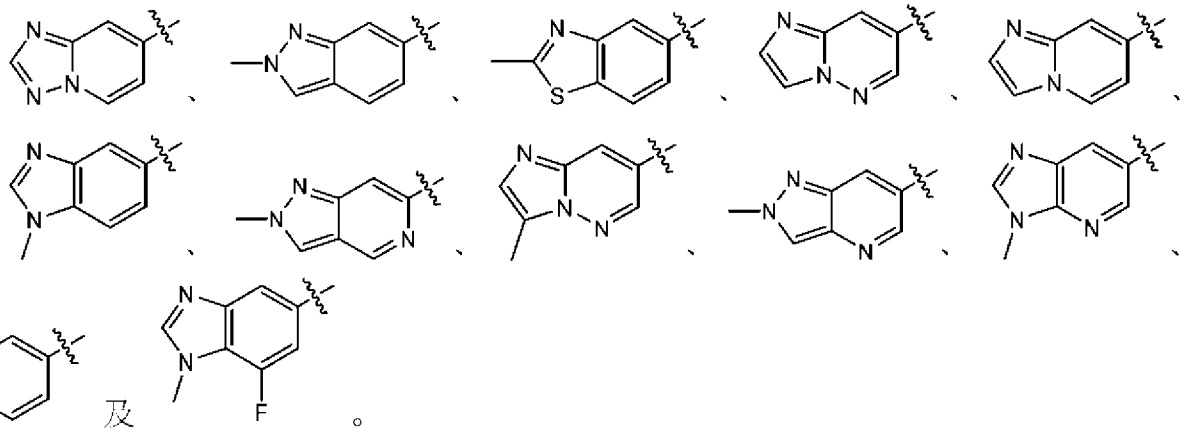
【0086】 在式(I)之一個實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：三唑并吡啶、吲唑、苯并噻唑、咪唑并吡啶、吡唑并吡啶、苯并咪唑及咪唑并嗒吡，其中各者可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代。在式(I)之另一實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：三唑并吡啶、吲唑、苯并噻唑、咪唑并吡啶、吡唑并吡

啶、苯并咪唑及咪唑并嗒吡，其中各者可視情況經一個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代。在式(I)之另一其他實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：三唑并吡啶、吲唑、苯并噻唑、咪唑并吡啶、吡唑并吡啶及苯并咪唑，其中各者可視情況經一個或兩個選自甲基及氟之基團取代。在式(I)之另一其他實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：三唑并吡啶、吲唑、苯并噻唑、咪唑并吡啶、吡唑并吡啶及苯并咪唑，其中各者可視情況經一個甲基取代。

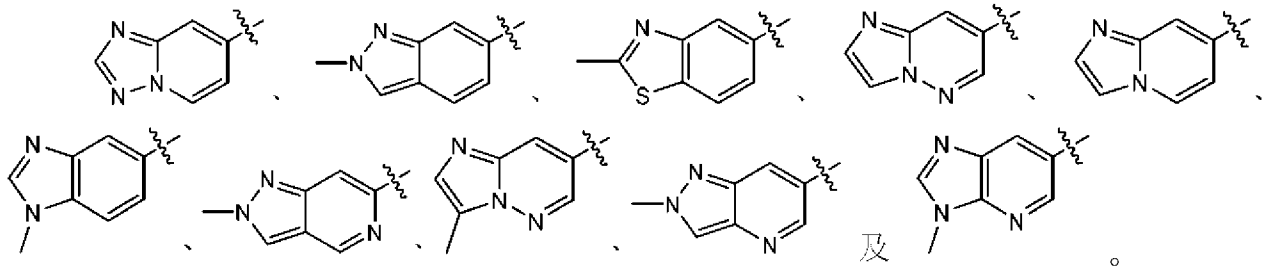
【0087】 在另一實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基、2*H*-吲唑-6-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基、2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基、1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基、2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-6-基及3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基，其中各者可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代。在式(I)之另一實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基、2*H*-吲唑-6-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基、2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、及咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基、1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基、2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-6-基及3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基，其中各者可視情況經一個或兩個選自甲基及氟之基團取代。在式(I)之另一實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基、2*H*-吲唑-6-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基、2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、及咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基、1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基、2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-6-基及3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基，其中各者可視情況經一個甲基取代。

【0088】 在較佳實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$R^2$係

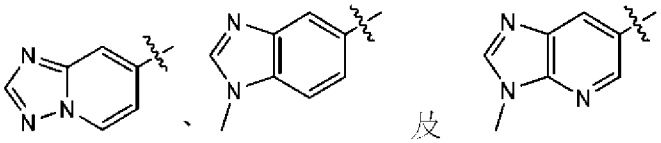
選自由以下組成之群：



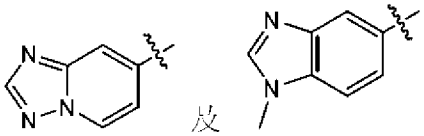
【0089】 在另一實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：



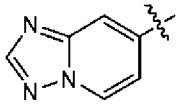
【0090】 在式(I)之甚至更佳實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：



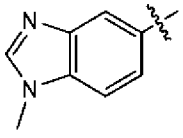
。在更佳實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：



。在更佳實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$R^2$為：



。在另一更佳實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中$R^2$為：



。

【0091】 在另一實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中各$R^3$獨立地選自由氟、氯及甲基組成之群。

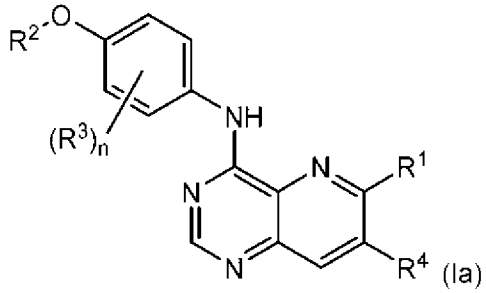
【0092】 在另一實施例中，本發明提供一種式(I)化合物，其中n為1或2。

【0093】 在式(I)之另一實施例中，各$R^3$獨立地選自由氟、氯、二氟甲基、三氟甲基及甲基組成之群，且n為1或2。在另一實施例中，各$R^3$獨立地選自鹵素及甲基。在式(I)之較佳實施例中，各$R^3$獨立地選自由氟、氯及甲基組成之群，且n為1或2。

【0094】 在式(I)之一個實施例中，$R^4$為氫、氯或甲氧基。在式(I)之較佳實施例中，$R^4$為氫。

【0095】 在式I之一個實施例中，提供實例1至456之化合物。在式I之一個實施例中，提供實例1至160之化合物。

【0096】 在另一態樣中，本發明提供一種式(Ia)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。在適當時(亦即，不為與$L^2$相關之實施例等)，以上式(I)之實施例亦適用於式(Ia)。在式(Ia)之一個實施例中：

$R^1$係選自由以下組成之群：$-L^1-R^5$、$-NR^6R^7$、*N*-甲基-3-丙烯醯胺及丙-1-烯-2-基；

$R^2$為含有一個、兩個或三個選自N、O及S之雜原子的9至10員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代；

各$R^3$獨立地選自鹵素及甲基；

$R^4$為氫、氯或甲氧基；

$L^1$係選自由以下組成之群：鍵、O、$NR^8$及S；

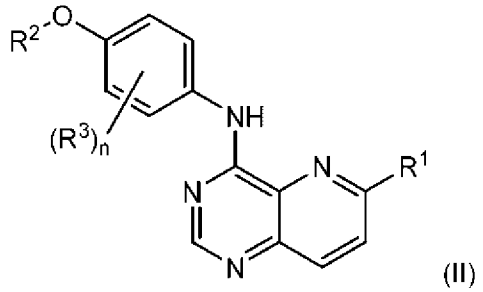
$R^5$為含有1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子的4至8員雜環，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個獨立地選自甲基及三氟甲基之基團取代；

$R^6$係選自由以下組成之群：1-丙-2-烯-1-酮、1-丁-2-炔-1-酮、乙烯磺醯基及(雙環[1.1.0]丁-1-基)甲酮；

$R^7$及$R^8$獨立地為氫或甲基；且

n為0、1或2。

【0097】 在另一態樣中，本發明提供一種式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$為1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯；

$R^2$為含有一個、兩個或三個選自N、O及S之雜原子的9至10員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代；

各$R^3$獨立地選自鹵素及甲基；且

n為0、1或2。

【0098】 在另一實施例中，本發明提供式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$為1-丙烯醯基哌啶-4-醇酯；

$R^2$係選自由以下組成之群：[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基、2*H*-吲

唑-6-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、咪唑并[1,2-b]嗒咿-7-基、2*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基，其中各者可視情況經一個甲基取代；

各$R^3$獨立地選自由氟、氯及甲基組成之群；且

n為1或2。

【0099】 在另一實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中$R^2$為含有兩至三個選自N及S之雜原子的9員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基可視情況經一個甲基取代。

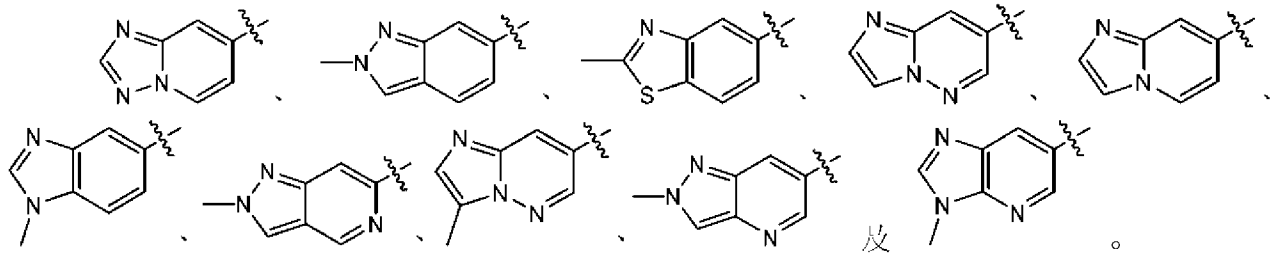
【0100】 在另一實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：三唑并吡啶、吲唑、苯并噻唑、咪唑并吡啶及吡唑并吡啶，其中各者可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代。在另一實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：三唑并吡啶、吲唑、苯并噻唑、咪唑并吡啶及吡唑并吡啶，其中各者可視情況經一個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代。在另一其他實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：三唑并吡啶、吲唑、苯并噻唑、咪唑并吡啶及吡唑并吡啶，其中各者可視情況經一個甲基取代。

【0101】 在另一實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基、2*H*-吲唑-6-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、咪唑并[1,2-*b*]嗒咿-7-基、2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基、1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基、2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-6-基及3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基，其中各者可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代。在式(II)之另一實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基、2*H*-吲唑-6-基、苯并

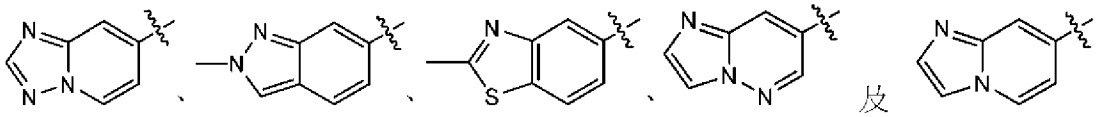
[*d*]噻唑-5-基、咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基、2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基、及咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基、1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基、2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-6-基及3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基，其中各者可視情況經一個甲基取代。

【0102】在另一實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基、2*H*-吲唑-6-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基、2*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基及咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基，其中各者可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代。在另一實施例中，$R^2$係選自由以下組成之群：[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基、2*H*-吲唑-6-基、苯并[*d*]噻唑-5-基、咪唑并[1,2-b]嗒吡-7-基、2*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基及咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基，其中各者可視情況經一個甲基取代。

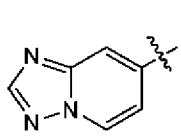
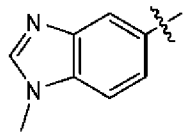
【0103】在一個實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：



【0104】在另一實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：



【0105】在較佳實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：


及

。

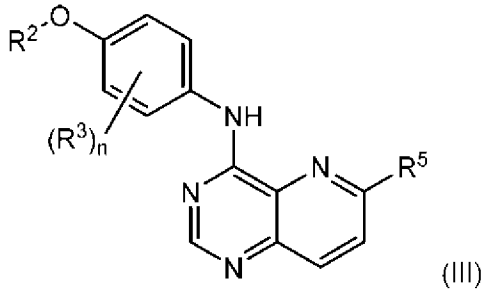
【0106】 在另一實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中各$R^3$獨立地選自由氟、氯及甲基組成之群。

【0107】 在另一實施例中，本發明提供一種式(II)化合物，其中n為1或2。

【0108】 在式(II)之較佳實施例中，各$R^3$獨立地選自由氟、氯及甲基組成之群，且n為1或2。

【0109】 在另一實施例中，提供實例1至17之化合物。

【0110】 在另一態樣中，本發明提供一種式(III)化合物：


(III)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^2$為含有一個、兩個或三個選自N、O及S之雜原子的9至10員雙環雜芳基，其中該雙環雜芳基可視情況經一個或兩個選自鹵素及$C_1$-$C_3$烷基之基團取代；

各$R^3$獨立地選自鹵素及甲基；

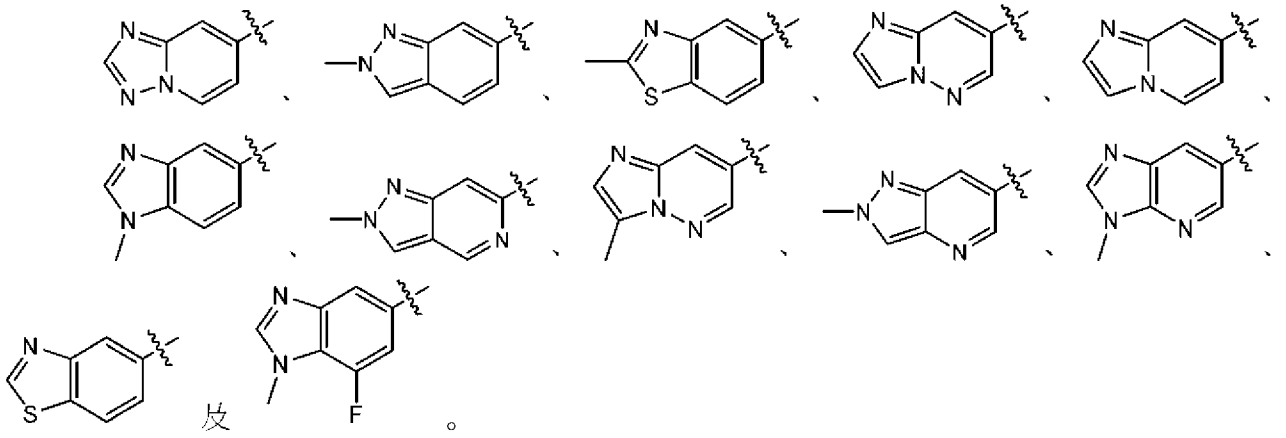
$R^5$為含有1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子的4至9員雜環，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、乙炔基、環丙基及環丁基；

$R^6$係選自由以下組成之群：1-丙-2-烯-1-酮、1-(2-氟丙-2-烯-1-酮)、

1-(2-甲基丙-2-烯-1-酮)及1-丁-2-炔-1-酮；

n為1或2。

【0111】 在一個實施例中，本發明提供一種式(III)化合物，其中$R^2$係選自由以下組成之群：



【0112】 在另一實施例中，本發明提供一種式(III)化合物，其中$R^5$為含有1或2個選自由N及O組成之群之雜原子的4至7員單環雜環，其中該雜環經由環氮原子連接，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、乙炔基、環丙基及環丁基。在式(III)之另一實施例中，$R^6$係選自1-丙-2-烯-1-酮及1-丁-2-炔-1-酮。在式(III)之較佳實施例中，$R^6$為1-丙-2-烯-1-酮。在式(III)之另一實施例中，$R^5$為含有1或2個氮雜原子之6員單環雜環，其中該雜環經由環氮原子連接，其中該雜環經一個$R^6$取代，且另外視情況經1或2個甲基取代。在式(III)之較佳實施例中，$R^5$為含有2個氮雜原子之6員單環雜環，其中該雜環經由環氮原子連接，其中該雜環經一個$R^6$取代，且經1或2個甲基取代。

【0113】 除非另外指示，否則本文對本發明化合物之所有提及均包括對其鹽、溶劑合物、水合物及複合物之提及，以及對其鹽之溶劑合物、水合物及複合物之提及，包括其多晶型物、立體異構物及經同位素標記之

形式。

【0114】 本發明化合物可以醫藥學上可接受之鹽的形式存在，諸如本文所提供之式中之一者之化合物的酸加成鹽及鹼加成鹽。

【0115】 如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」意謂保留母體化合物之生物有效性及特性的彼等鹽。除非另外指明，否則如本文所用，片語「醫藥學上可接受之鹽」包括可存在於本文所揭示之式之化合物中的酸性或鹼性基團之鹽。

【0116】 本文所描述之化合物亦包括此類化合物之其他鹽，其未必為醫藥學上可接受之鹽且其可適用作用於製備及/或純化本文所描述化合物及/或分離本文所描述化合物之鏡像異構物的中間體。舉例而言，本質上呈鹼性之本發明化合物能夠與各種無機及有機酸形成廣泛多種鹽。儘管此類鹽在向動物投與時必須為醫藥學上可接受的，但在實踐中常常需要首先自反應混合物分離呈醫藥學上不可接受之鹽形式的本發明化合物，且接著藉由用鹼性試劑處理來簡單地將後者(該醫藥學上不可接受之鹽)重新轉化為游離鹼化合物，且隨後將後一游離鹼轉化為醫藥學上可接受之酸加成鹽。本發明之鹼性化合物之酸加成鹽可藉由在水性溶劑介質中或在諸如甲醇或乙醇之適合有機溶劑中，用大體上等量之所選無機或有機酸處理鹼性化合物來製備。在蒸發溶劑後，獲得所需固體鹽。所需酸式鹽亦可藉由向溶液中添加適當的無機或有機酸而自游離鹼於有機溶劑中之溶液中沈澱。

【0117】 可用於製備此類鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸為形成無毒酸加成鹽的彼等酸，該等無毒酸加成鹽亦即含有藥理學上可接受之陰離子的鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、柳

酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽) (亦即，雙羥萘酸鹽)。

【0118】 鹽之實例包括但不限於乙酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽(諸如氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽及甲氧基苯甲酸鹽)、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁炔-1,4-二酸鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、己酸鹽、辛酸鹽、棒酸鹽、檸檬酸鹽、癸酸鹽、二鹽酸鹽、磷酸二氫鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、乙基丁二酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸酯、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、乙醇酸鹽、乙內醯胺苯肿酸鹽、庚酸鹽、六氟磷酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、海卓胺(hydrabamine)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、磷酸一氫鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸鹽、萘二甲酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丁酸鹽、苯基丙酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙烷磺酸鹽、丙酸鹽、丙炔酸鹽、焦麩胺酸鹽、焦磷酸

鹽、焦硫酸鹽、葡糖二酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、辛二酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽、亞硫酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙碘化物、三氟乙酸鹽、戊酸鹽及羥萘甲酸鹽(xinofoate)。

【0119】 適合鹽之說明性實例包括衍生自胺基酸(諸如甘胺酸及精胺酸)、氨、一級、二級及三級胺以及環胺(諸如哌啶、味啉及哌呄)之有機鹽，及衍生自鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰之無機鹽。

【0120】 包括鹼基部分(諸如胺基)之本發明化合物可與除上文所提及之酸以外的各種胺基酸形成醫藥學上可接受之鹽。

【0121】 替代地，本質上為酸性之化合物可能夠與各種藥理學上可接受之陽離子形成鹼鹽。此類鹽之實例包括鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽，且尤其鈉鹽及鉀鹽。此等鹽全部藉由習知技術來製備。用作製備本發明之醫藥學上可接受之鹼鹽之試劑的化學鹼係與本文之酸性化合物形成無毒鹼鹽的彼等鹼。此等鹽可藉由任何適合之方法來製備，例如用無機或有機鹼來處理游離酸，該等鹼諸如胺(一級、二級或三級胺)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物或其類似者。此等鹽亦可藉由用含有所需藥理學上可接受之陽離子的水溶液處理相應酸性化合物，且接著較佳在減壓下將所得溶液蒸發至乾燥來製備。替代地，其亦可藉由將酸性化合物之低碳數烷醇溶液與所需鹼金屬醇鹽混合在一起，且隨後以與之前相同之方式將所得溶液蒸發至乾燥來製備。在任一情況下，較佳採用化學計量之量的試劑以確保反應完全及所需最終產物之最大產率。

【0122】 可用作製備本質上為酸性的本發明化合物之醫藥學上可接受之鹼鹽之試劑的化學鹼係與此類化合物形成無毒鹼鹽的彼等鹼。此類無

毒鹼鹽包括(但不限於)衍生自此類藥理學上可接受之陽離子(諸如鹼金屬陽離子(例如鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如鈣及鎂))的彼等鹼鹽、銨或水溶性胺加成鹽(諸如*N*-甲基葡糖胺(葡甲胺))及低碳數烷醇銨，及醫藥學上可接受之有機胺之其他鹼鹽。

【0123】 適合的鹼鹽由形成無毒鹽之鹼形成。實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、苄星青黴素鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、乙醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、緩血酸胺鹽及鋅鹽。

【0124】 亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

【0125】 關於適合鹽之綜述，參見Stahl, P. Heinrich及Camilli G. Wermuth編 **Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use**. New York: Wiley-VCH, 2011。用於製得本發明之化合物及互換鹽及游離鹼形式之醫藥學上可接受之鹽的方法為熟習此項技術者已知的。

【0126】 本發明之鹽可根據熟習此項技術者已知之方法來製備。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽可容易藉由將化合物之溶液及所需酸或鹼(適當時)混合在一起來製備。鹽可自溶液沈澱且藉由過濾來收集或可藉由溶劑蒸發來回收。鹽之離子化程度可在完全離子化至幾乎不離子化之範圍內變化。

【0127】 熟習此項技術者應瞭解，具有鹼基官能基之呈游離鹼形式之式(I)或(II)化合物可藉由用化學計量過量之適當酸處理而轉化為酸加成鹽。本發明化合物之酸加成鹽可藉由通常在水性溶劑存在下及在約0℃與100℃之間的溫度下用化學計量過量之適合鹼(諸如碳酸鉀或氫氧化鈉)處理再轉化為相應游離鹼。游離鹼形式可藉由習知方式，諸如用有機溶劑萃

取來分離。另外，本發明化合物之酸加成鹽可利用鹽之不同溶解度、酸之揮發性或酸性或藉由用適當裝載之離子交換樹脂處理來進行互換。舉例而言，互換可能受本發明化合物之鹽與略微化學計量過量之酸的反應影響，該酸之pK低於起始鹽之酸組分。此轉化通常在約0℃與用作程序用介質之溶劑的沸點之間的溫度下進行。類似交換可能由鹼加成鹽，通常經由游離鹼形式之中間性實現。

【0128】 熟習此項技術者亦應理解，一些實施例包括可以各種鹽形式或游離鹼形式存在之化合物，而其他化合物可不形成鹽。舉例而言，拉帕替尼可以其游離鹼形式，以拉帕替尼二甲苯磺酸鹽形式或以另一鹽形式存在。為方便起見，本發明之某些實施例藉由其名稱(例如式(I)或(II)化合物或拉帕替尼)與命名法「或其鹽」或「或其醫藥學上可接受之鹽」來列舉化合物。在此等情況下，熟習此項技術者將認識到，儘管該措辭看起來係應用於清單內之所有化合物，但清單內之彼等化合物中之一些可以各種鹽形式或以游離鹼形式存在(例如式(I)或(II)化合物或拉帕替尼)，而其他化合物不可以鹽形式存在(例如曲妥珠單抗)。

【0129】 本發明化合物可以非溶劑化及溶劑化形式兩者存在。當緊密地結合溶劑或水時，複合物將具有與濕度無關之明確化學計量。然而，當溶劑或水弱結合時(如在通道溶劑合物及吸濕化合物中)，水/溶劑含量將取決於濕度及乾燥條件。在此等情況下，非化學計量將為標準。如本文所用，「溶劑合物」意謂包含式(I)或(II)化合物及一或多種醫藥學上可接受之溶劑分子(例如乙醇)的分子複合物。如本文所用，「水合物」意謂溶劑為水之溶劑合物。根據本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括其中結晶之溶劑可經同位素取代之水合物及溶劑合物，例如$D_2O$、$d_6$-丙酮

($(CD_3)_2CO$)、$d_6$-DMSO ($(CD_3)_2SO$)。

【0130】 當前公認之有機水合物之分類系統為定義分離之位點、通道或金屬-離子配位水合物之系統，參見Brittain, Harry G.編 **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2016。分離位點水合物為其中水分子藉由插入有機分子彼此分離而不直接接觸之水合物。在通道水合物中，水分子處於緊挨著其他水分子之晶格通道中。在金屬-離子配位水合物中，水分子與金屬離子結合。

【0131】 當溶劑或水緊密結合時，複合物可具有不依賴於濕度之明確界定的化學計量。然而當溶劑或水弱結合時，如在通道溶劑合物及吸濕化合物中，水/溶劑含量可視濕度及乾燥條件而定。在此等情況下，非化學計量將為標準。

【0132】 本發明之範疇內亦包括複合物，諸如籠形物，藥物-主體包合複合物，其中與上述溶劑合物相比，藥物及主體以化學計量或非化學計量之量存在。亦包括含有兩種或更多種有機及/或無機組分之藥物的複合物，該等組分可呈化學計量或非化學計量之量。所得複合物可為離子化、部分離子化或非離子化的。關於此類複合物之綜述，參見Haleblian, JK.「Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications」. **J Pharm Sci**. 64(8) (1975): 第1269-1288頁，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【0133】 本發明亦關於本文中所提供之式的化合物之前藥。因此，自身可能具有極少藥理學活性或無藥理學活性之式(I)或(II)化合物之某些衍生物在向患者投與時可例如藉由水解分裂轉化成具有所需活性之本發明化合物。此類衍生物被稱為「前藥」。關於前藥使用的其他資訊可見於

Higuchi, T.及V. Stella編 **Pro-drugs as Novel Delivery Systems**. ACS Symposium Series 第14卷, Washington DC: American Chemical Society, 1975以及Roche, Edward P. **Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application**. New York: Pergamon Press, 1987，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0134】 根據本發明之前藥可例如藉由用熟習此項技術者已知之某些部分作為『前部分』置換本發明化合物中存在之適當官能基產生，如例如Bundgaard, Hans編 **Design of Prodrugs**. New York: Elsevier, 1985中所描述，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0135】 因此，根據本發明之前藥為(a)式(I)或(II)化合物中羧酸之酯或醯胺衍生物；(b)式(I)或(II)化合物中羥基之酯、碳酸酯、胺基甲酸酯、磷酸酯或醚衍生物；(c)式(I)或(II)化合物中胺基之醯胺、亞胺、胺基甲酸酯或胺衍生物；(d)式(I)或(II)化合物中硫醇基之硫酯、硫代碳酸酯、硫代胺基甲酸酯或硫醚衍生物；或(e)式(I)或(II)化合物中羰基之肟或亞胺衍生物。

【0136】 根據本發明之前藥之一些非限制性實例包括：

(i)其中本發明化合物含有羧酸官能基(-COOH)、其酯，例如用$C_1$-$C_8$烷基置換氫；

(ii)其中化合物含有醇官能基(-OH)、其醚，例如用$C_1$-$C_6$烷醯氧基甲基或用磷酸酯醚基置換氫；及

(iii)其中化合物含有一級或二級胺基官能基(-$NH_2$或-NHR，其中R ≠ H)、其醯胺，例如用適當代謝不穩定的基團，諸如醯胺、胺基甲酸酯、脲、膦酸酯、磺酸酯等置換一個或兩個氫。

【0137】 根據前述實例之置換基團之其他實例及其他前藥類型之實例可見於前述參考文獻中。最後，某些本發明化合物自身可充當其他本發明化合物之前藥。

【0138】 本發明之範疇內亦包括本文中所描述之式之化合物的代謝物，亦即投與藥物時在活體內形成之化合物。

【0139】 本文所提供之式之化合物可具有作為取代基或連接至此等基團之視情況存在之取代基之一部分的不對稱碳原子。在此類不對稱中心處，除非另外指示，否則使用實線指示包括彼碳原子處之所有可能立體異構物，而實線或點線楔形指示僅意欲包括在此類立體中心處之異構物。本文中之式之化合物可包括含有順式及反式幾何異構物、旋轉異構物、滯轉異構物、構形異構物及互變異構物之取代基，包括呈現超過一種異構類型之化合物。

【0140】 亦包括酸加成鹽或鹼加成鹽，其中相對離子具有光學活性(例如*d*-乳酸鹽或*l*-離胺酸)或外消旋性(例如*dl*-酒石酸鹽或*dl*-精胺酸)。

【0141】 當任一種外消旋體結晶時，可能有兩種不同類型之晶體。第一種類型為上文所提及之外消旋化合物(真實外消旋體)，其中產生含有等莫耳量之兩種鏡像異構物的一種均質晶體形式。第二種類型為外消旋混合物或聚結物，其中等莫耳量產生各包含單一鏡像異構物的兩種晶體形式。

【0142】 本發明之化合物可展現互變異構及結構異構之現象。舉例而言，化合物可以若干互變異構形式存在，包括烯醇與亞胺形式、及酮與烯胺形式、以及幾何異構物及其混合物。所有此類互變異構形式均包括在本發明化合物之範疇內。互變異構物係以溶液中互變異構集合之混合物形

式存在。在固體形式中，通常以一種互變異構物佔主導。儘管可描述一種互變異構物，但本發明包括所提供之式之化合物的所有互變異構物。必須強調的係，雖然為簡潔起見在本文中以單一互變異構形式繪製式(I)或式(II)化合物，但所有可能的互變異構形式均包括在本發明之範疇內。

【0143】 另外，一些本發明化合物可形成滯轉異構物(例如經取代之聯芳基)。滯轉異構物為當圍繞分子中之單鍵之旋轉得以阻止或大大減緩時由於與分子之其他部分之立體相互作用及單鍵兩端之取代基不對稱而存在之構形立體異構物。滯轉異構物之互變足夠緩慢以使得在預定條件下分開並分離。熱外消旋化之能量障壁可藉由形成對掌性軸線之一或多個鍵之自由旋轉的位阻來測定。

【0144】 含有一或多個不對稱碳原子之式(I)或(II)化合物可以兩種或更多種立體異構物之形式存在。當本發明化合物含有烯基時，幾何順式/反式(或*Z*/*E*)異構物為可能的。順式/反式異構物可藉由熟習此項技術者熟知之習知技術(例如層析及分步結晶)來分離。因此單一化合物可呈現超過一種類型之異構現象。

【0145】 用於製備/分離個別鏡像異構物之習知技術包括自適合的光學純前驅體對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(「HPLC」)或超流體臨界層析(「SFC」)解析外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)。

【0146】 替代地，外消旋物(或外消旋前驅體)可與適合的光學活性化合物(例如醇)反應，或在化合物含有酸性或鹼性部分之情況下與酸或鹼(諸如酒石酸或1-苯乙胺)反應。所得非鏡像異構混合物可藉由層析及/或分步結晶來分離，且藉由熟習此項技術者熟知之手段將非鏡像異構物中之一者或兩者轉化為相應純鏡像異構物。

【0147】 本發明之對掌性化合物(及其對掌性前驅體)可使用層析(通常HPLC)在不對稱樹脂上用移動相來以鏡像異構性增濃形式獲得，該移動相由烴(通常庚烷或己烷)組成且含有0%至50% (通常2%至20%) 異丙醇及0%至5%烷基胺(通常0.1%二乙胺)。濃縮溶離液得到增濃之混合物。

【0148】 立體異構聚結物可藉由熟習此項技術者已知之習知技術來分離；參見例如Eliel, E.及Wilen, S. **Stereochemistry of Organic Compounds**. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994；及Lochmuller, C. H.等人「Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review」. **J. Chromatogr**. 113(3) (1975): 第283-302頁，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0149】 本文所描述之化合物之鏡像異構純度可以鏡像異構過量(「ee」)描述，其指示樣品含有一種鏡像異構物之量大於另一種的程度。外消旋混合物之ee為0%，而單一完全純鏡像異構物之ee為100%。類似地，非鏡像異構純度可以非鏡像異構過量(「de」)描述。如本文所用，「鏡像異構純」或「實質上鏡像異構純」意謂包含化合物之一種鏡像異構物且實質上不含該化合物之相反鏡像異構物的化合物。典型鏡像異構純化合物包含大於約95重量%的化合物之一種鏡像異構物及小於約5重量%的化合物之相反鏡像異構物，較佳大於約97重量%的化合物之一種鏡像異構物及小於約3重量%的化合物之相反鏡像異構物，更佳大於約98重量%的化合物之一種鏡像異構物及小於約2重量%的化合物之相反鏡像異構物，且甚至更佳大於約99重量%的化合物之一種鏡像異構物及小於約1重量%的化合物之相反鏡像異構物。

【0150】 本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與所提供式中之

一者所述之化合物相同，但事實係一或多個原子經原子質量或質量數與自然界中所常見之原子質量或質量數不同之原子置換。經同位素標記之化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述的方法，使用經適當同位素標記之試劑代替原本使用之未經標記之試劑來製備。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) $^{2}H$、$^{3}H$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{18}O$、$^{17}O$、$^{31}P$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{18}F$及$^{36}Cl$。某些經同位素標記之本發明化合物(例如其中併有諸如$^{3}H$及$^{14}C$之放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化(亦即$^{3}H$)及碳-14 (亦即$^{14}C$)同位素因其容易製備及可偵測性而尤佳。此外，用諸如氘(亦即$^{2}H$)之較重同位素進行取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求，且因此在某些情況下可為較佳的。經同位素標記之化合物一般可藉由進行下文流程及/或實例中所揭示之程序、藉由用經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0151】 既定用於醫藥用途之本發明之化合物可作為結晶或非晶形產物或其混合物投與。其可藉由諸如沈澱、結晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥或蒸發乾燥之方法以例如固體塞、粉末或薄膜形式獲得。微波或射頻乾燥可用於此目的。

【0152】 本發明之化合物可以自完全非晶形至完全結晶之範圍內的連續固態形式存在。如本文所用，「非晶形」意謂材料在分子層級缺乏長程有序且取決於溫度可展現固體或液體之物理特性的狀態。此類材料通常不產生獨特X射線繞射圖案，且在展現固體之特性同時，更正式地描述為液體。在加熱後，發生固體至液體特性之改變，特徵為狀態之改變，通常

為二階(玻璃轉移)。如本文所用，「結晶」意謂材料在分子層級具有規則有序內部結構且產生具有經定義峰值之獨特X射線繞射圖案的固相。此類材料在充分加熱時亦將呈現液體之特性，但自固體至液體之變化的特徵在於相變，通常為一階(熔點)。

【0153】 式(I)或(II)化合物亦可在經受適合條件時以介晶態(介相或液晶)形式存在。介晶態為真正結晶狀態與真正液態(熔體或溶液)之間的中間態。因溫度變化而出現之介晶現象描述為熱致性的，而因添加第二組分(諸如水或另一種溶劑)而產生之介晶現象描述為溶致性的。能夠形成溶致性介相之化合物描述為兩親媒性的，且由具有離子極性頭基(諸如-$COO^-Na^+$、-$COO^-K^+$或-$SO_3^-Na^+$)或非離子極性頭基(諸如-$N^-N^+(CH_3)_3$)之分子組成，參見Hartshorne, N.H.及A. Stuart. **Crystals and the Polarizing Microscope**. London: Edward Arnold Publishers Ltd., 1970。

【0154】 式(I)或(II)化合物可展現多形現象及/或一或多種異構(例如光學異構、幾何異構或互變異構)。式(I)或(II)化合物亦可經同位素標記。此類變化對於式(I)或(II)化合物為隱含的，該等化合物參看其結構特徵而定義，且因此在本發明之範疇內。

【0155】

**化合物之合成**

本文所描述之化合物可藉由合成途徑合成，該等合成途徑包括類似於化學技術中熟知之彼等方法之方法，特定言之根據本文中含有之描述合成。起始物質一般可購自諸如MilliporeSigma (St. Louis, MO)、Alfa Aesar (Ward Hill, MA)、TCI (Portland, OR)或其類似者之商業來源，或使用熟習此項技術者熟知之方法容易地製備(例如藉由一般描述於Louis F.

Fieser及Mary Fieser, **Reagents for Organic Synthesis**, 第1-23卷, New York: Wiley 1967-2006版(亦可經由Wiley InterScience®網站獲得)；或 **Beilsteins Handbuch der organischen Chemie**, 4, Aufl.編 Springer-Verlag, Berlin, 包括增刊(亦可經由Beilstein在線資料庫獲得)中的方法製備)。

【0156】 製備式(I)或(II)化合物時，可能需要保護中間體之遠端官能基(例如一級或二級胺等)。此類保護之需要將視遠端官能基之性質及製備方法之條件而變化。適合的胺基保護基(NH-Pg)包括乙醯基、三氟乙醯基、三級丁氧基羰基(「Boc」)、苯甲氧基羰基(「CBz」)及9-芴基亞甲基氧基羰基(「Fmoc」)。對此類保護之需要容易地由熟習此項技術者確定。關於保護基及其使用之一般描述，參見T. W. Greene等人 **Greene's Protective Groups in Organic Synthesis**. New York: Wiley Interscience, 2006。

【0157】

**調配物及投藥**

藉由混合本文所描述之化合物與載劑或賦形劑來製備典型調配物或組合物。適合的載劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知的且詳細描述於例如Ansel, Howard C.等人, **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.等人 **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0158】 如本文所用，「醫藥組合物」意謂作為活性成分的式(I)或(II)化合物中之一或多者或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的混合物。在另一實施例中，醫藥組合物包含兩種或更多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。在另一實施例中，醫藥組合物進一步包含呈固定劑量組合或單獨組合物形式之至少一種額外抗癌治療劑。在另一實施例中，組合提供累加抗癌作用，超過累加的抗癌作用或協同抗癌作用。

【0159】 在一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在另一實施例中，醫藥組合物包含兩種或更多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。

【0160】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療指示HER2突變抑制劑之疾病或病狀的醫藥組合物，其包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0161】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀的醫藥組合物，其包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一態樣中，本發明提供一種用於治療指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀的醫藥組合物，其包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0162】 在另一態樣中，本發明提供一種包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其用於治療異常細胞生長。

【0163】 在又另一態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之個體

之異常細胞生長的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之個體之異常細胞生長的醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0164】 如本文所用，「累加」意謂兩種化合物、組分或靶向劑之組合的結果不超過單獨地各化合物、組分或靶向劑之總和。

【0165】 如本文所用，「協同」或「協同性」意謂兩種化合物、組分或靶向劑之組合的結果超過單獨地各化合物、組分或靶向劑之總和。經治療之疾病、病狀或病症的此改善為「協同性」效果。「協同量」為產生協同作用的兩種化合物、組分或靶向劑之組合的量。

【0166】 測定一或兩種組分之間的協同相互作用，該作用之最佳範圍及用於該作用之每一組分之絕對劑量範圍可藉由按不同劑量範圍及/或劑量比率向需要治療之患者投與組分來確定地量測。然而，活體外模型或活體內模型中之協同作用觀察可預測如本文所描述之在人體及其他物種內以及活體外模型或活體內模型存在的作用，以量測協同作用。此類研究結果亦可用於諸如藉由應用藥物動力學及/或藥力學方法來預測人體及其他物種內需要的有效劑量及血漿濃度比率範圍以及絕對劑量及血漿濃度。

【0167】 如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」係指不會對生物體造成顯著的刺激且不消除所投與化合物之生物活性及特性之載劑或稀釋劑。

【0168】 醫藥學上可接受之載劑可包含任何習知醫藥學載劑或賦形劑。載劑及/或賦形劑之選擇在很大程度上將視以下因素而定，諸如特定投與模式、載劑或賦形劑對溶解性及穩定性之作用及劑型性質。

【0169】 適合的醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑(諸如水合物及溶劑合物)。視需要，醫藥組合物可含有額外成分，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑及其類似物。因此，對於經口投與，含有各種賦形劑(諸如檸檬酸)之錠劑可與各種崩解劑(諸如澱粉、褐藻酸及某些複合矽酸鹽)以及黏合劑(諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起使用。賦形劑之實例非限制性地包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖及各種類型之澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油及聚乙二醇。此外，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)常適用於製錠之目的。類似類型之固體組合物亦可以軟及硬填充之明膠膠囊形式使用。因此，材料之非限制性實例包括乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇。當需要將水性懸浮液或酏劑用於經口投與時，其中活性化合物可與各種甜味劑或調味劑、著色物或染料、及(若需要)乳化劑或懸浮劑、以及與稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合)一起組合。

【0170】 式(I)或(II)化合物之投與可由使得能夠將化合物遞送至作用部位之任何方法來實現。此等方法包括經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或輸注)、表面及直腸投與。

【0171】 醫藥組合物可例如呈適用於經口投與之形式(如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液)，適合於非經腸注射之形式(如無菌溶液、懸浮液或乳液)；適合於表面投與之形式(如軟膏或乳膏)，或適合於直腸投與之形式(如栓劑)。

【0172】 例示性非經腸投與形式包括活性化合物於無菌水溶液(例如丙二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。必要時，此類劑型可適當地

緩衝。

【0173】 醫藥組合物可呈適合於單次投與精確劑量之單位劑型。

【0174】 適用於遞送式(I)或(II)化合物之醫藥組合物及其製備方法對熟習此項技術者而言將為顯而易見的。此類組合物及其製備方法可見於例如Gennaro, 同前文獻中。

【0175】 本發明之化合物可經口投與。經口投與可包括吞咽，以使得化合物進入胃腸道，或可使用頰內或舌下投與，藉此使得化合物直接自口腔進入血流中。

【0176】 適用於經口投與之調配物包括固體調配物，諸如錠劑、含有顆粒、液體、粉末之膠囊、口含錠(包括液體填充口含錠)、咀嚼片、多顆粒及奈米顆粒、凝膠、固溶體、脂質體、膜(包括黏膜黏著膜)、珠劑、噴霧劑及液體調配物。

【0177】 液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。此類調配物可作為填充劑用於軟膠囊或硬膠囊中，且通常包括例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或合適的油之載劑，及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由將固體(例如來自藥囊的固體)復原來製備。

【0178】 本發明化合物亦可用於快速溶解、快速崩解劑型中，諸如以下文獻中所描述之彼等劑型：Liang, Alfred C.及Li-lan H. Chen.「Fast-dissolving intraoral drug delivery systems」. **Expert Opinion in Therapeutic Patents**. 第11卷, 第6期 (2001): 第981-986頁，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【0179】 對於錠劑劑型而言，視劑量而定，藥物可佔劑型之1 wt%至80 wt%，更通常佔劑型之5 wt%至60 wt%。除藥物之外，錠劑通常含有

崩解劑。崩解劑之實例包括羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲纖維素鈉、交聯普維酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳數烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝化澱粉及褐藻酸鈉。一般而言，崩解劑將佔劑型之1 wt%至25 wt%，較佳5 wt%至20 wt%。

【0180】 黏合劑一般用於向錠劑調配物賦予內聚品質。適合的黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成膠、聚乙烯吡咯啶酮、預膠凝化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖(單水合物、噴霧乾燥之單水合物、無水物及其類似物)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。

【0181】 錠劑亦可視情況包括表面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯80；及滑動劑，諸如二氧化矽及滑石。當存在時，表面活性劑通常呈錠劑之0.2 wt%至5 wt%的量，且滑動劑通常呈錠劑之0.2 wt%至1 wt%的量。

【0182】 錠劑一般亦含有潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂醯反丁烯二酸鈉、及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑一般以錠劑之0.25 wt%至10 wt%，較佳0.5 wt%至3 wt%的量存在。

【0183】 其他習知成分包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及遮味劑。

【0184】 例示性錠劑含有至多約80 wt%藥物、約10 wt%至約90 wt%黏合劑、約0 wt%至約85 wt%稀釋劑、約2 wt%至約10 wt%崩解劑及約0.25 wt%至約10 wt%潤滑劑。

【0185】 錠劑摻合物可直接或藉由滾筒壓縮以形成錠劑。錠劑摻合物或摻合物之部分可在製錠之前交替地進行濕式、乾式或熔融粒化、熔融聚結或擠出。最終調配物可包括一或多個層，且可包覆包衣、未包覆包衣或經囊封。錠劑之調配詳細論述於Ansel, 同前文獻中。

【0186】 用於經口投與之固體調配物可調配為立即釋放及/或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、受控、靶向及程式化釋放。

【0187】 適合的調節釋放調配物描述於美國專利第6,106,864號中。其他適合釋放技術(諸如高能分散液及滲透及包衣顆粒)之細節可見於Verma, Rajan K.及Sanjay Garg. 「Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions」. **Pharmaceutical Technology On-Line**. 25(2) (2001): 第1-14頁中。用以達成受控釋放之口嚼錠的用途描述於WO 00/35298中。此等參考文獻之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【0188】 式(I)或(II)化合物亦可直接投與至血流、肌肉或內部器官中。適合於非經腸投與之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下。適用於非經腸投與之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸注技術。

【0189】 非經腸調配物通常為水溶液，其可含有賦形劑，諸如鹽、碳水化合物及緩衝劑(較佳pH為3至9)，但在一些應用中，非經腸調配物可更適合調配為無菌非水性溶液或待與適合媒劑(諸如無菌無熱原質水)結合使用的乾燥形式。

【0190】 在無菌條件下例如藉由凍乾來製備非經腸調配物可使用熟習此項技術者熟知之標準醫藥技術來容易地實現。

【0191】 用於製備非經腸溶液之式(I)或(II)化合物的溶解度可使用諸如併入溶解度增強劑之適當調配技術來增加。

【0192】 用於非經腸投與之調配物可調配為立即釋放及/或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、受控、靶向及程式化釋放。因此，本發明化合物可調配為固體、半固體或搖溶性液體以按植入式儲槽形式投與，從而提供活性化合物之調節釋放。此類調配物之實例包括塗覆藥物之血管內支架及PGLA微球體。

【0193】 本發明化合物亦可表面投與至皮膚或黏膜，亦即經真皮或經皮。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、敷粉、敷料、泡沫劑、薄膜、皮膚貼劑、粉片、植入物、海綿體、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括醇、水、礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可併入滲透增強劑；參見例如Finnin, Barrie C.及Timothy M. Morgan. 「Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential」. **J Pharm Sci**. 88(10) (1999): 第955-958頁，其揭示內容以全文引用的方式併入本文中。表面投與之其他方式包括藉由電穿孔、離子導入療法、超音波藥物透入療法、超音波電滲法及微針或無針(例如Powderject™、Bioject™等)注射來遞送。

【0194】 用於表面投與之調配物可調配為立即釋放及/或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、受控、靶向及程式化釋放。

【0195】 式(I)或(II)化合物亦可經鼻內或藉由吸入投與，通常以乾粉形式(單獨地，呈混合物形式，例如呈與乳糖之乾摻合物形式；或呈混合組分顆粒形式，例如與磷脂(諸如磷脂醯膽鹼)混合)由乾粉吸入器進行

投與；或在使用或不使用適合之推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)之情況下以氣溶膠噴霧形式由加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳使用電流體動力學產生細霧之霧化器)或氣霧器進行投與。對於鼻內用途，散劑可包括生物黏著劑，例如聚葡萄胺糖或環糊精。

【0196】 加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或氣霧器含有式(I)或(II)化合物之溶液或懸浮液，該溶液或懸浮液包含例如乙醇、乙醇水溶液或適用於分散、溶解活性物質或延長活性物質之釋放的替代劑、作為溶劑之推進劑及視情況存在之界面活性劑(諸如脫水山梨糖醇、三油酸酯、油酸或寡聚乳酸)。

【0197】 在於乾粉或懸浮液調配物中使用之前，藥品經微米尺寸化至適合於藉由吸入來傳遞之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任何適當之粉碎方法達成，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、形成奈米粒子之超臨界流體加工、高壓均質化或噴霧乾燥。

【0198】 用於吸入器或吹入器中的膠囊(由例如明膠或HPMC製得)、泡殼及藥筒可經調配而含有式(I)或(II)化合物、適合的粉末基質(諸如乳糖或澱粉)及效能調節劑(諸如*l*-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂)之粉末混合物。乳糖可為無水的或呈單水合乳糖形式，較佳為後者。其他適合之賦形劑包括聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

【0199】 適用於使用電流體動力學來產生精細薄霧之霧化器的溶液調配物可含有每次引動1 μg至20 mg的式(I)或(II)化合物，且引動體積可在1 μL至100 μL之範圍內變化。典型調配物包括式(I)或(II)化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可代替丙二醇使用之替代性溶劑包括甘油及

聚乙二醇。

【0200】 可將適合的調味劑，諸如薄荷醇及左薄荷腦；或甜味劑，諸如糖精或糖精鈉，添加至欲用於吸入/鼻內投與的該等調配物中。

【0201】 用於吸入/鼻內投與之調配物可使用例如聚(*D*,*L*-乳酸-共-乙醇酸) (PGLA)調配為立即及/或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、受控、靶向及程式化釋放。

【0202】 在乾粉吸入器及氣霧劑之情況下，藉助於遞送定量之閥門來確定劑量單位。根據本發明之單元通常經配置以投與含有所需量之式(I)或(II)化合物的計量劑量或「每噴一次劑量(puff)」。總日劑量可以單次劑量，或更通常在一整天中以分次劑量投與。

【0203】 式(I)或(II)化合物可例如以栓劑、子宮托或灌腸形式經直腸或經陰道投與。可可脂為傳統栓劑基質，但適當時可使用各種替代物。

【0204】 用於經直腸/經陰道投與之調配物可調配為立即釋放及/或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、受控、靶向及程式化釋放。

【0205】 式(I)或(II)化合物亦可直接向眼睛或耳朵投與，通常呈於等張、pH值經調整之無菌生理鹽水中的微米尺寸化懸浮液或溶液之滴劑形式。適合於眼部及耳部投與之其他調配物包括軟膏、可生物降解(例如可吸收凝膠海綿體、膠原蛋白)及不可生物降解(例如聚矽氧)植入物、粉片、鏡片及顆粒或囊泡系統，諸如非離子表面活性劑囊泡(niosome)或脂質體。諸如交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸、纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多醣聚合物(例如結冷膠)之聚合物可與諸如苯紮氯銨之防腐劑一起併入。此類調配物亦可藉由

離子導入療法遞送。

【0206】 用於經眼/經耳投與之調配物可調配為立即及/或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、受控、靶向或程式化釋放。

【0207】 式(I)或(II)化合物可與可溶性大分子實體(諸如環糊精及其適合的衍生物或含聚乙二醇之聚合物)組合，以便改良用於前述投與模式中之任一者中之其溶解度、溶解速率、味覺遮蔽、生物可用性及/或穩定性。

【0208】 舉例而言，發現藥物-環糊精複合物一般適用於大部分劑型及投與途徑。可使用包合複合物及非包合複合物兩者。作為與藥物直接複合之替代方案，環糊精可用作輔助添加劑，亦即用作載劑、稀釋劑或增溶劑。α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精最常用於此等目的，其實例可見於PCT公開案第WO 91/11172、WO 94/02518及WO 98/55148號中，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0209】 可調整給藥方案以提供最佳所需反應。舉例而言，可投與單一大丸劑，可隨時間投與若干分次劑量，或可如治療情形之緊急程度所指示而按比例減少或增加劑量。就容易投與及均一給藥而言，非經腸組合物調配成單位劑型特別有利。如本文所用，「單位劑型」意謂適合作為用於待治療之哺乳動物個體之單位劑量的物理離散單位；各單位含有與所需醫藥載劑相關聯的經計算以產生所要治療作用之預定量之活性化合物。本發明之單位劑型之規格係由下列情況指定且直接取決於下列情況：(a)治療劑之獨特特徵及待實現之特定治療或預防作用，及(b)混合此類用於治療個體敏感性之活性化合物之技術中的固有限制。

【0210】 因此，熟習此項技術者應瞭解，基於本文提供之揭示內

容，根據治療技術中熟知之方法調整劑量及給藥方案。亦即，可容易確定最大可耐受劑量，且亦可確定向患者提供可偵測治療益處之有效量，亦可確定投與各藥劑的暫時需要以向患者提供可偵測的治療益處。因此，儘管本文中例示某些劑量及投藥方案，但此等實例決不限制在實踐本發明時可向患者提供之劑量及投藥方案。

【0211】 應注意，劑量值可隨待減輕之病狀的類型及嚴重程度而變化，且可包括單次或多次劑量。此外應瞭解，對任何特定個體而言，特定劑量方案應根據個體需要及投與組合物或監督組合物投與的人員的專業判斷而隨時間調整，且本文所闡述之劑量範圍僅為例示性的，且不意欲限制所主張之組合物的範疇或實務。舉例而言，可基於藥物動力學或藥效學參數來調整劑量，該等參數可包括臨床效應，諸如毒性效應及/或實驗值。因此，本發明涵蓋如熟習此項技術者所確定之患者內劑量遞增。確定用於投與化學治療劑之適當劑量及方案在相關技術中熟知，且一旦提供本文中所揭示之教示，則熟習此項技術者應理解該確定涵蓋於該等教示中。

【0212】 所投與之式(I)或(II)化合物的量將視所治療之個體、病症或病狀之嚴重程度、投藥之頻率、化合物之配置及處方醫師之判斷而定。然而，有效劑量在每天約0.001至約100 mg/kg體重、較佳每天約1至約35 mg/kg範圍內，呈單次或分次劑量。對於70 kg人類而言，此將相當於每天約0.05至約7 g、較佳每天約0.1至約2.5 g。在一些情況下，低於前述範圍之下限的劑量濃度可能已完全足夠，而在其他情況下，在不產生任何有害副作用之情況下可採用再更大劑量，其限制條件為首先將此類較大劑量分為用於在一整天中投與之若干較小劑量。

【0213】

## 治療方法及用途

本發明進一步提供治療方法及用途，其包含單獨或與其他治療劑或姑息性藥劑組合投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0214】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之個體之異常細胞生長的方法，其包含向該個體投與治療有效量的式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0215】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療異常細胞生長之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0216】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或改善有需要之患者之異常細胞生長嚴重程度的方法，其包含向該患者投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，本發明提供一種用於治療有需要之患者之異常細胞生長嚴重程度的方法，其包含向該患者投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一其他實施例中，本發明提供一種用於改善有需要之患者之異常細胞生長嚴重程度的方法，其包含向該患者投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0217】 在較佳態樣中，本發明提供一種用於治療個體之由HER2突變介導之病症的方法，其包含以有效治療該病症、尤其癌症的量向該個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0218】 在較佳態樣中，本發明提供一種用於治療個體之由HER2擴增性或HER2陽性癌症之腦轉移介導之病症的方法，其包含以有效治療該病症、尤其癌症的量向該個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在更佳態樣中，本發明提供一種用於治療個體之HER2突變擴增

性或HER2突變陽性癌症之腦轉移介導之病症的方法，其包含以有效治療該病症、尤其癌症的量向該個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在較佳實施例中，治療方法係針對由HER2擴增性癌症之腦轉移介導之病症。在較佳實施例中，治療方法係針對由HER2陽性癌症之腦轉移介導之病症。在較佳實施例中，治療方法係針對由HER2突變擴增性癌症之腦轉移介導之病症。在較佳實施例中，治療方法係針對由HER2突變陽性癌症之腦轉移介導之病症。

【0219】 在本發明之一些方法中，該等方法用於治療腦轉移。此等腦轉移在癌細胞自其原始部位擴散至腦中時發生。在本發明之較佳實施例中，腦轉移來自HER2陽性或HER2擴增性癌症。在本發明之另一較佳實施例中，腦轉移來自HER2突變陽性或HER2突變擴增性癌症。

【0220】 在另一較佳態樣中，本發明提供一種用於治療由HER2突變調節之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之哺乳動物投與一定量的式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一較佳態樣中，本發明提供一種用於治療或預防由HER2突變調節之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之哺乳動物投與有效量的式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0221】 在另一較佳態樣中，本發明提供一種用於治療或預防由HER2擴增性或HER2陽性癌症之腦轉移調節之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之哺乳動物投與一定量的式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在更佳態樣中，本發明提供一種用於治療或預防由HER2突變擴增性或HER2突變陽性癌症之腦轉移調節之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之哺乳動物投與一定量的式(I)或(II)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽。在另一較佳態樣中，本發明提供一種用於治療或預防由HER2擴增性或HER2陽性癌症之腦轉移調節之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之哺乳動物投與有效量的式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在更佳態樣中，本發明提供一種用於治療或預防由HER2突變擴增性或HER2突變陽性癌症之腦轉移調節之疾病或病症的方法，其包含向需要此類治療之哺乳動物投與有效量的式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，治療或預防方法係針對由HER2擴增性癌症調節之疾病或病症。在較佳實施例中，治療或預防方法係針對由HER2陽性癌症調節之疾病或病症。在另一較佳實施例中，治療或預防方法係針對由HER2突變擴增性癌症調節之疾病或病症。在另一較佳實施例中，治療或預防方法係針對由HER2突變陽性癌症調節之疾病或病症。

【0222】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體之癌細胞增殖的方法，其包含以有效抑制細胞增殖的量向該個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0223】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體之癌細胞侵襲性的方法，其包含以有效抑制細胞侵襲性的量向該個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0224】 在另一態樣中，本發明提供一種誘導個體之癌細胞之細胞凋亡的方法，其包含以有效誘導細胞凋亡的量向該個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0225】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體之癌細胞轉移的方法，其包含以有效抑制細胞轉移的量向該個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0226】 在另一態樣中，本發明提供一種抑制個體之血管生成的方法，其包含以有效抑制血管生成的量向該個體投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0227】 在一個態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療。在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療異常細胞生長。在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療個體之異常細胞生長。

【0228】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療需要此類治療之個體。在另一實施例中，治療係針對異常細胞生長。

【0229】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作供治療個體之異常細胞生長所用的藥劑。

【0230】 在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法中。在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於用以治療異常細胞生長之療法中。在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於用以治療個體之異常細胞生長的療法中。

【0231】 在一個態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指示HER2突變抑制劑之疾病或病狀。在另一態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其用於治療患有指示HER2突變抑制劑之疾病或病狀的個體。

【0232】 在一個較佳態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀。在更佳態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀。在另一較佳態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療患有指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀的個體。在更佳態樣中，本發明提供一種式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療患有指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀的個體。

【0233】 在另一態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於治療需要此類治療之個體。在另一態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於治療患有異常細胞生長之個體。

【0234】 在又另一態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療所用的藥劑。在另一態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療個體所用的藥劑。在另一態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療個體之異常細胞生長所用的藥劑。

【0235】 在另一較佳態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療指示HER2突變抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。在另一較佳態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物

或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療個體之指示HER2突變抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。

【0236】 在另一較佳態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。在更佳態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。在另一較佳態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療個體之指示腦滲透性HER2抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。在更佳態樣中，本發明提供式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療個體之指示腦滲透性HER2突變抑制劑之疾病或病狀所用的藥劑。

【0237】 除非另外指示，否則如本文所用，「異常細胞生長」意謂不依賴於正常調節機制的細胞生長(例如接觸抑制喪失)。異常細胞生長可為良性(非癌性)或惡性(癌性)的。

【0238】 異常細胞生長包括以下之異常生長：(1)展現增加之HER2突變表現的腫瘤細胞(腫瘤)；(2)由異常HER2突變活化增殖之腫瘤；(3)由HER2突變之擴增或過度表現表徵的腫瘤；及(4)對HER2療法或HER2抑制具有耐受性之腫瘤。

【0239】 在本文所提供之方法的常見較佳實施例中，異常細胞生長為癌症。如本文所用，「癌症」意謂哺乳動物中通常以不受調控之細胞生長為特徵的生理病狀。癌症包括以形成其之細胞的類型命名之實體腫瘤，血液、骨髓或淋巴系統之癌症。實體腫瘤之實例包括肉瘤及癌瘤。血液癌

症包括但不限於白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。癌症亦包括源自身體特定部位之原發性癌症、自開始之位置擴散至身體其他部分之轉移性癌症、初始原發性癌症在緩解後之復發及作為個人之新原發性癌症之第二原發性癌症，該個人之先前癌症病史與後一癌症之類型不同。

【0240】 在另一實施例中，所提供之方法產生以下效果中之一或多者：(1)抑制癌細胞增殖；(2)抑制癌細胞侵襲性；(3)誘導癌細胞之細胞凋亡；(4)抑制癌細胞轉移；或(5)抑制血管生成。

【0241】 如本文所用，「改善」意謂與未投與化合物相比，在用本文所描述之化合物治療之後一或多種症狀減輕或好轉。改善亦包括縮短或減少症狀之持續時間。

【0242】 如本文所用，藥物、化合物或醫藥組合物之「有效劑量」或「有效量」為足以影響疾病、其併發症及在疾病發展期間展現的中間病理表型之任何一或多種有益或所需症狀(包括生物化學、組織學及/或行為症狀)的量。對於治療用途，「治療有效量」係指將在一定程度上緩解所治療的病症之症狀中之一或多者的化合物投與量。參考癌症治療，治療有效量係指具有以下效果之量：(1)減小腫瘤之大小；(2)抑制(亦即，在一定程度上減緩，較佳停止)腫瘤轉移；(3)在一定程度上抑制(亦即，在一定程度上減緩，較佳停止)腫瘤生長或腫瘤侵襲性；(4)在一定程度上減輕(或較佳地，消除)與癌症相關之一或多種病徵或症狀；(5)減小治療疾病所需之其他藥劑之劑量；及/或(6)增強另一藥劑之效果；及/或(7)延緩患者之疾病的進展。

【0243】 有效劑量可以一或多次投與形式投與。出於本發明之目的，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量為足以直接或間接地實現預防

性或治療性治療之量。如在臨床情形下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量可或可不結合另一藥物、化合物或醫藥組合物達成。

【0244】「腫瘤」在應用於經診斷患有或疑似患有癌症之個體時係指任何尺寸之惡性或潛在惡性贅瘤或組織塊狀物，且包括原發性腫瘤及繼發性贅瘤。實體腫瘤為通常不含囊腫或液體區的組織之異常生長或塊狀物。實體腫瘤之實例為肉瘤、癌瘤及淋巴瘤。白血病(血液癌症)一般不形成實體腫瘤。

【0245】如本文所用，「腫瘤負荷」或「腫瘤負載」意謂分佈在整個身體中之腫瘤物質之總量。腫瘤負荷係指整個身體(包括淋巴結及骨髓)中癌細胞之總數目或腫瘤之總大小。腫瘤負荷可藉由此項技術中已知之多種方法測定，諸如(例如)使用測徑規，或在身體內時使用成像技術，例如超音波、骨骼掃描、電腦斷層掃描(CT)或磁共振成像(MRI)掃描。

【0246】如本文所用，「腫瘤大小」意謂可作為腫瘤之長度及寬度量測的腫瘤之總大小。腫瘤大小可藉由此項技術中已知之多種方法測定，諸如(例如)藉由在自個體移出之後例如使用測徑規，或當在身體內時使用成像技術，例如骨骼掃描、超音波、CR或MRI掃描來量測腫瘤之尺寸。

【0247】如本文所用，「哺乳動物」意謂患有或有風險患上本文所描述之疾病的溫血動物，且包括(但不限於)天竺鼠、狗、貓、大鼠、小鼠、倉鼠及靈長類動物，包括人類。

【0248】如本文所用，「個體」意謂人類或動物個體。在另一實施例中，個體為哺乳動物。在較佳實施例中，個體為人類。

【0249】如本文所用，「治療(treat/treating)」意謂向患有待治療之病狀的個體投與式(I)或(II)化合物以達成至少一種積極治療效果。舉例而

言，治療癌症意謂向患有癌症或經診斷患有癌症之個體投與式(I)或(II)化合物以達成至少一種積極治療效果，諸如減少癌細胞數目、減小腫瘤大小、減緩癌細胞浸潤至周邊器官中之速率、或減緩腫瘤轉移或腫瘤生長之速率，逆轉、緩解或抑制此類術語所應用之病症或病狀或此類病症或病狀之一或多種症狀的進展。除非另外指示，否則如本文所用，術語「治療(treatment)」意謂如緊接上文所定義之「治療(treating)」之治療行為。術語「治療」亦包括對個體之輔助治療及新輔助治療。

【0250】 出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中之一或多者：減少(或破壞)贅生性或癌性細胞之增殖；抑制轉移性或贅生性細胞；使腫瘤大小縮小或減小；緩解癌症；減少由癌症引起的症狀；提高罹患癌症之彼等患者的生活品質；減少治療癌症所需之其他藥劑的劑量；延緩癌症之進展；治癒癌症；克服癌症之一或多種抗性機制；及/或延長癌症患者的存活期。對癌症之積極治療效果可以多種方式量測(參見例如Weber, Wolfgang A.「Assessing Tumor Response to Therapy」. **J. Nucl. Med.** 50 增刊 1 (2009): 1S-10S)。

【0251】 在另一實施例中，藉由式(I)或(II)化合物達成之治療參考以下中之任一者定義：部分反應(PR)、完全反應(CR)、總體反應(OR)、無進展存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)及總存活期(OS)。PFS (亦稱為「腫瘤進展時間」)指示在癌症不生長之治療期間及之後的時間長度，且包括患者已經歷CR或PR之時間量以及患者已經歷穩定疾病(SD)之時間量。DFS係指在治療期間及之後患者保持無疾病的時間長度。OS係指與未處理或未治療個體或患者相比之預期壽命延長。在另一實施例中，對本發明之組合之反應為使用實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) 1.1反應準

則評定的PR、CR、PFS、DFS、OR或OS中之任一者。

【0252】 有效治療癌症患者的用於式(I)或(II)化合物之治療方案可根據諸如以下因素而變化：患者之疾病病況、年齡及體重，及療法引發個體中之抗癌反應的能力。儘管本發明之態樣中之任一者之實施例可能未有效地在每一個體中達成積極治療效果，但其應在藉由此項技術中已知的任何統計檢定所測定的統計顯著數目之個體中達成積極治療效果，該檢定諸如司圖頓t檢定(Student's t-test)、chi2檢定、曼-惠特尼U檢定(U-test according to Mann and Whitney)、克拉斯卡-瓦立斯檢定(Kruskal-Wallis test) (H檢定)、喬卡契爾-特普斯特拉特檢定(Jonckheere-Terpstrat-testy)及威爾康檢定(Wilcon on-test)。

【0253】 術語「治療方案」、「給藥規程」及「給藥方案」可互換使用以指代各式(I)或(II)化合物單獨或與另一治療劑組合的劑量及投與時序。

【0254】 在本文所描述之化合物、組合物、方法及用途之較佳實施例中，式(I)或(II)化合物相對於EGFR抑制選擇性抑制HER2突變。在較佳實施例中，本發明化合物相對於EGFR對HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)具有選擇性。

【0255】 在本文所提供之方法的常見實施例中，異常細胞生長為癌症。在另一實施例中，癌症係選自乳癌、卵巢癌、膀胱癌、子宮癌、前列腺癌、肺癌(包括NSCLC、SCLC、鱗狀細胞癌或腺癌)、食道癌、頭頸癌、大腸直腸癌、腎癌(包括RCC)、肝癌(包括HCC)、胰臟癌、胃癌(stomach cancer) (亦即胃癌(gastric cancer))或甲狀腺癌。在本文中所提供之方法的其他實施例中，癌症為乳癌、卵巢癌、膀胱癌、子宮癌、前列

腺癌、肺癌、食道癌、肝癌、胰臟癌或胃癌。

【0256】 在較佳實施例中，癌症係選自乳癌、肺癌、大腸癌、卵巢癌及胃癌。在較佳實施例中，癌症係選自乳癌、肺癌及大腸癌。在較佳實施例中，癌症為乳癌。在較佳實施例中，癌症為肺癌。在較佳實施例中，癌症為大腸癌。在較佳實施例中，癌症為卵巢癌。在較佳實施例中，癌症為胃癌。

【0257】 在另一實施例中，癌症為乳癌，包括例如ER陽性/HR陽性、HER2陰性乳癌；ER陽性/HR陽性、HER2陽性乳癌；三陰性乳癌(TNBC)；或發炎性乳癌。在較佳實施例中，乳癌為耐內分泌乳癌、耐曲妥珠單抗乳癌或對HER2抑制展現先天或後天抗性之乳癌。在另一實施例中，乳癌為晚期或轉移性乳癌。在前述各者之較佳實施例中，乳癌之特徵為HER2突變或HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)之擴增或過度表現。

【0258】 在本文所提供之方法之另一實施例中，癌症為乳癌、卵巢癌、膀胱癌、子宮癌、前列腺癌、肺癌(包括SCLC或NSCLC)、食道癌、肝癌、胰臟癌或胃癌。

【0259】 在較佳實施例中，癌症為HER2陽性的。在另一較佳實施例中，癌症為HER2突變陽性的。

【0260】 在較佳實施例中，癌症為HER2擴增性的。在另一較佳實施例中，癌症為HER2突變擴增性的。

【0261】 在本文所提供之方法之較佳實施例中，異常細胞生長係特徵為HER2突變之擴增或過度表現的癌症。在本文所提供之方法之另一較佳實施例中，個體經鑑別為患有特徵為HER2突變之擴增或過度表現的癌症。

【0262】 在本文所提供之方法之較佳實施例中，異常細胞生長係特徵為腦轉移之癌症。在本文所提供之方法之另一較佳實施例中，個體經鑑別為患有特徵為腦轉移之癌症。

【0263】 在本文所提供之方法之較佳實施例中，異常細胞生長係特徵為具有HER2突變之擴增或過度表現之腦轉移的癌症。在本文所提供之方法之另一較佳實施例中，個體經鑑別為患有特徵為具有HER2突變之擴增或過度表現之腦轉移的癌症。

【0264】 在另一實施例中，癌症係選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、大腸癌、卵巢癌及胃癌。在較佳此類實施例中，癌症係特徵為HER2突變之擴增或過度表現的乳癌、肺癌、大腸癌、卵巢癌或胃癌。在另一較佳實施例中，癌症為(a)乳癌或卵巢癌；(b)特徵為HER2突變之擴增或過度表現；或(c) (a)及(b)兩者。

【0265】 在較佳實施例中，癌症係由特徵為HER2之擴增或過度表現之其他癌症引起的腦轉移。在更佳實施例中，癌症係由特徵為HER2突變之擴增或過度表現之其他癌症引起的腦轉移。

【0266】 在較佳實施例中，癌症係由特徵為HER2之擴增或過度表現之其他癌症引起的特徵為HER2之擴增或過度表現之腦轉移。在更佳實施例中，癌症為由特徵為HER2突變之擴增或過度表現之其他癌症引起的特徵為HER2突變之擴增或過度表現之腦轉移。

【0267】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為一線療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用曲妥珠單抗治療後作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例

中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用曲妥珠單抗、帕妥珠單抗及紫杉醇(paclitaxel)或多西他賽(docetaxel)治療後作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用單株抗體(諸如曲妥珠單抗、帕妥珠單抗或瑪格妥昔單抗(margetuximab))、抗體-藥物結合物(諸如曲妥珠單抗-美坦新偶聯物(ado-trastuzumab emtansine)(「t-dm1」)、沙西妥珠單抗(sacituzumab)或戈維替康(govitecan)-hziy)、HER2抑制劑(諸如來那替尼、拉帕替尼或圖卡替尼)、CDK 4/6抑制劑(諸如帕柏西利(palbociclib)、利波西利(ribociclib)或阿貝西利(abemaciclib))、mTOR抑制劑(諸如依維莫司(everolimus))、PI3K抑制劑(諸如阿培利司(alpelisib))或PARP抑制劑(諸如奧拉帕尼(olaparib)或拉唑帕尼(talazoparib))治療後作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用單株抗體(諸如曲妥珠單抗、帕妥珠單抗或瑪格妥昔單抗)治療後作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用抗體-藥物結合物(諸如t-dm1、沙西妥珠單抗或戈維替康-hziy)治療後作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用HER2抑制劑(諸如來那替尼、拉帕替尼或圖卡替尼)治療後作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用CDK 4/6抑制劑(諸如帕柏西利、利波西利或阿貝西利)治療後作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用mTOR抑制劑(諸如依維莫司)治療後作為二線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用PI3K抑制劑(諸如阿培利司)治療後作為二

線(或後線)療法投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在用PARP抑制劑(諸如奧拉帕尼或拉唑帕尼)治療後作為二線(或後線)療法投與。

【0268】

**組合療法**

式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可作為單一藥劑投與，或可與其他抗癌治療劑，尤其適合於特定癌症之標準護理藥劑組合投與。在另一實施例中，該等方法及用途包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其與至少一種其他抗癌治療劑共同投與。在另一實施例中，該等方法及用途包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其與至少一種用以治療或改善異常細胞生長之其他抗癌治療劑共同投與。在另一其他實施例中，該等方法及用途包含式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其與至少一種用以治療異常細胞生長之其他抗癌治療劑共同投與。

【0269】 如本文所用，「組合療法」或「共同投與」意謂投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種額外醫藥劑或治療劑(例如抗癌劑)，其中該式(I)或(II)化合物及該額外醫藥劑或治療劑為同一或各別劑型之一部分，並且經由相同或不同投與途徑且按相同或不同時程投與。

【0270】 如上文所提及，本發明化合物可與一或多種額外抗癌劑組合使用。式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽在某些腫瘤中之功效可藉由與其他經批准的或實驗性的癌症療法組合來增強，該等癌症療法例如輻射、手術、化學治療劑、靶向療法、抑制腫瘤中失調的其他信號傳導路徑的藥劑及其他免疫增強劑(諸如PD-1拮抗劑及其類似者)。

【0271】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療有需要之個體之異常細胞生長的方法，其包含向該個體投與一定量的式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一定量的額外治療劑(例如抗癌治療劑)之組合，該等量一起有效治療該異常細胞生長。

【0272】 當使用組合療法時，一或多種額外抗癌劑可與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽依序或同時投與。在一個實施例中，額外抗癌劑在投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前向哺乳動物(例如人類)投與。在另一實施例中，額外抗癌劑在投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之後向哺乳動物投與。在另一實施例中，額外抗癌劑在投與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的同時向哺乳動物(例如人類)投與。

【0273】 本發明亦係關於一種用於治療哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長的醫藥組合物，其包含一定量的式(I)或(II)化合物(包括其水合物、溶劑合物及多晶型物或醫藥學上可接受之鹽)與一或多種(較佳一種、兩種或三種)額外抗癌治療劑之組合。

【0274】 如本文所用，「額外抗癌治療劑」意謂除式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽以外的用於或可用於治療癌症之任何一或多種治療劑。在另一實施例中，此類額外抗癌治療劑包括源自以下類別之化合物：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、抗腫瘤抗生素、抗血管生成劑、拓樸異構酶I及II抑制劑、植物鹼、激素劑及拮抗劑、生長因子抑制劑、輻射、信號轉導抑制劑(諸如蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑)、細胞週期抑制劑、生物反應調節劑、酶抑制劑、反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、細胞毒劑、免疫腫瘤學藥劑及其類似者。在另一

實施例中，額外抗癌治療劑為標準護理藥劑。在另一實施例中，額外抗癌治療劑在下文論述於此組合療法部分中，諸如單株抗體、抗體-藥物結合物、HER2抑制劑、CDK 4/6抑制劑、mTOR抑制劑、PI3K抑制劑、PARP抑制劑、化學療法、抗PD-1單株抗體、芳香酶抑制劑、內分泌療法、化學治療劑及抗HER2藥劑。

【0275】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與單株抗體(諸如曲妥珠單抗、帕妥珠單抗或瑪格妥昔單抗)、抗體-藥物結合物(諸如t-dm1、沙西妥珠單抗或戈維替康-hziy)、HER2抑制劑(諸如來那替尼、拉帕替尼或圖卡替尼)、CDK 4/6抑制劑(諸如帕柏西利、利波西利或阿貝西利)、mTOR抑制劑(諸如依維莫司)、PI3K抑制劑(諸如阿培利司)、PARP抑制劑(諸如奧拉帕尼或拉唑帕尼)及其醫藥學上可接受之鹽或其組合一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與單株抗體(諸如曲妥珠單抗、帕妥珠單抗或瑪格妥昔單抗)、抗體-藥物結合物(諸如t-dm1、沙西妥珠單抗或戈維替康-hziy)、HER2抑制劑(諸如來那替尼、拉帕替尼或圖卡替尼)、CDK 4/6抑制劑(諸如帕柏西利、利波西利或阿貝西利)、mTOR抑制劑(諸如依維莫司)、PI3K抑制劑(諸如阿培利司)或PARP抑制劑(諸如奧拉帕尼或拉唑帕尼)及其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與單株抗體(諸如曲妥珠單抗、帕妥珠單抗或瑪格妥昔單抗)、抗體-藥物結合物(諸如t-dm1、沙西妥珠單抗或戈維替康-hziy)、HER2抑制劑(諸如來那替尼、拉帕替尼或圖卡替尼)、CDK 4/6抑制劑(諸如帕柏西利、利波西利或阿貝西利)、mTOR抑制劑(諸如依維莫司)、PI3K抑制劑(諸如阿培利司)、PARP抑制劑(諸如奧拉帕尼或拉唑帕

尼)及其醫藥學上可接受之鹽或其組合一起投與。

【0276】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與標準護理藥劑組合投與。

【0277】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與曲妥珠單抗一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物可與曲妥珠單抗、小紅莓(doxorubicin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)及紫杉醇或多西他賽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與曲妥珠單抗、多西他賽及卡鉑(carboplatin)一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與曲妥珠單抗及紫杉醇一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與曲妥珠單抗、順鉑(cisplatin)及卡培他濱(capecitabine)或5-氟尿嘧啶一起投與。

【0278】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與帕妥珠單抗一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與帕妥珠單抗及曲妥珠單抗一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與帕妥珠單抗、曲妥珠單抗及多西他賽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與帕妥珠單抗、曲妥珠單抗及化學療法一起投與。

【0279】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與瑪格妥昔單抗一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與瑪格妥昔單抗及化學療法一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與瑪格妥昔單抗及抗PD-1單株抗體一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥

學上可接受之鹽可與瑪格妥昔單抗及抗PD-1單株抗體一起投與，該抗PD-1單株抗體係選自由以下組成之群：西米普利單抗(cemiplimab)、納武利尤單抗(nivolumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、阿維單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)及阿替利珠單抗(atezolizumab)。

【0280】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與t-dm1一起投與。

【0281】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與戈沙妥組單抗(sacituzumab govitecan-hziy)一起投與。

【0282】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與來那替尼或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與來那替尼及卡培他濱或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

【0283】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與拉帕替尼或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與拉帕替尼及卡培他濱或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與拉帕替尼及來曲唑(letrozole)或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

【0284】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與圖卡替尼或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與圖卡替尼、曲妥珠單抗及卡培他濱或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

【0285】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽可與帕柏西利或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與帕柏西利及氟維司群(fulvestrant)或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與帕柏西利及芳香酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與帕柏西利及芳香酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽一起投與，該芳香酶抑制劑係選自由以下組成之群：胺魯米特(aminoglutethimide)、睾內酯、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑、依西美坦(exemestane)、伏羅唑(vorozole)、福美司坦(formetsane)、法屈唑(fadrozole)、1,4,6-雄甾三烯-3,17-二酮(「ATD」)及4-雄甾烯-3,6,17-三酮(「6-OXO」)。

【0286】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與利波西利或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與利波西利及氟維司群或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與利波西利及芳香酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與利波西利及芳香酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽一起投與，該芳香酶抑制劑係選自由以下組成之群：胺魯米特、睾內酯、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦、法屈唑、ATD及6-OXO。

【0287】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與阿貝西利或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與阿貝西利及氟維司群或其

醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與阿貝西利及芳香酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與阿貝西利及芳香酶抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽一起投與，該芳香酶抑制劑係選自由以下組成之群：胺魯米特、睾內酯、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦、法屈唑、ATD及6-OXO。

【0288】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與依維莫司一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與依維莫司及依西美坦一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與依維莫司及舒尼替尼(sunitinib)或索拉非尼(sorafenib)或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與依維莫司及舒尼替尼或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與依維莫司及索拉非尼或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

【0289】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與阿培利司或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與阿培利司及氟維司群或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

【0290】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與奧拉帕尼一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與奧拉帕尼及貝伐珠單抗(bevacizumab)一起投與。

【0291】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽可與拉唑帕尼或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

【0292】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與盧卡帕尼(rucaparib)或其醫藥學上可接受之鹽一起投與。

【0293】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與紫杉醇或多西他賽一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與紫杉醇一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與多西他賽一起投與。

【0294】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與多西他賽及卡鉑一起投與。

【0295】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與卡鉑一起投與。

【0296】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與順鉑及卡培他濱或5-氟尿嘧啶一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與順鉑及卡培他濱一起投與。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與順鉑及5-氟尿嘧啶一起投與。

【0297】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與順鉑一起投與。

【0298】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與5-氟尿嘧啶一起投與。

【0299】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與卡培他濱一起投與。

【0300】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽可與來曲唑一起投與。

【0301】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與曲妥珠單抗及卡培他濱一起投與。

【0302】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與化學療法一起投與。在另一實施例中，化學療法係選自由以下組成之群：環磷醯胺、甲胺喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱(vinorelbine)、小紅莓、紫杉醇、多西他賽、博萊黴素(bleomycin)、長春鹼(vinblastine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氮芥(mustine)、長春新鹼(vincristine)、丙卡巴肼(procarbazine)、普賴蘇穠(prednisolone)、依託泊苷(etoposide)、順鉑、卡鉑、表柔比星(epirubicin)、卡培他濱、醛葉酸及奧沙利鉑(oxaliplatin)。在另一實施例中，化學療法係選自由以下組成之群：環磷醯胺、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱及小紅莓。

【0303】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與以下一起投與：曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、瑪格妥昔單抗、t-dm1、戈沙妥組單抗、來那替尼、拉帕替尼、圖卡替尼、帕柏西利、利波西利、阿貝西利、依維莫司、阿培利司、奧拉帕尼、拉唑帕尼、化學療法(諸如環磷醯胺、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱、小紅莓、紫杉醇、多西他賽、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇穠、依託泊苷、順鉑、卡鉑、表柔比星、卡培他濱、醛葉酸及奧沙利鉑)、抗PD-1單株抗體(諸如西米普利單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、阿維單抗、德瓦魯單抗及阿替利珠單抗)、芳香酶抑制劑(諸如胺魯米特、睾內酯、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦、法屈唑、ATD及6-OXO)、氟維司群、舒尼替尼、索拉非尼、貝伐珠單抗及其

醫藥學上可接受之鹽或其組合。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與以下一起投與：曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、瑪格妥昔單抗、t-dm1、戈沙妥組單抗、來那替尼、拉帕替尼、圖卡替尼、帕柏西利、利波西利、阿貝西利、依維莫司、阿培利司、奧拉帕尼、拉唑帕尼、環磷醯胺、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱、小紅莓、紫杉醇、多西他賽、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇穠、依託泊苷、順鉑、卡鉑、表柔比星、卡培他濱、醛葉酸、奧沙利鉑、西米普利單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、阿維單抗、德瓦魯單抗、阿替利珠單抗、胺魯米特、睪內酯、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦、法屈唑、ATD、6-OXO、氟維司群、舒尼替尼、索拉非尼、貝伐珠單抗及其醫藥學上可接受之鹽或其組合。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與以下一起投與：曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、瑪格妥昔單抗、t-dm1、戈沙妥組單抗、來那替尼、拉帕替尼、圖卡替尼、帕柏西利、利波西利、阿貝西利、依維莫司、阿培利司、奧拉帕尼、拉唑帕尼、環磷醯胺、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱、小紅莓、紫杉醇、多西他賽、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇穠、依託泊苷、順鉑、卡鉑、表柔比星、卡培他濱、醛葉酸、奧沙利鉑、西米普利單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、阿維單抗、德瓦魯單抗、阿替利珠單抗、胺魯米特、睪內酯、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦、法屈唑、ATD、6-OXO、氟維司群、舒尼替尼、索拉非尼及貝伐珠單抗及其醫藥學上可接受之鹽。

【0304】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受

之鹽可與以下一起投與：化學療法(諸如環磷醯胺、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱、小紅莓、紫杉醇、多西他賽、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇穠、依託泊苷、順鉑、卡鉑、表柔比星、卡培他濱、醛葉酸及奧沙利鉑)、抗PD-1單株抗體(諸如西米普利單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、阿維單抗、德瓦魯單抗及阿替利珠單抗)、芳香酶抑制劑(諸如胺魯米特、睾內酯、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦、法屈唑、ATD及6-OXO)、氟維司群、舒尼替尼、索拉非尼、貝伐珠單抗及其醫藥學上可接受之鹽或其組合。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與以下一起投與：環磷醯胺、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱、小紅莓、紫杉醇、多西他賽、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇穠、依託泊苷、順鉑、卡鉑、表柔比星、卡培他濱、醛葉酸、奧沙利鉑、西米普利單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、阿維單抗、德瓦魯單抗、阿替利珠單抗、胺魯米特、睾內酯、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦、法屈唑、ATD、6-OXO、氟維司群、舒尼替尼、索拉非尼、貝伐珠單抗及其醫藥學上可接受之鹽或其組合。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與以下一起投與：環磷醯胺、甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱、小紅莓、紫杉醇、多西他賽、博萊黴素、長春鹼、達卡巴嗪、氮芥、長春新鹼、丙卡巴肼、普賴蘇穠、依託泊苷、順鉑、卡鉑、表柔比星、卡培他濱、醛葉酸、奧沙利鉑、西米普利單抗、納武利尤單抗、帕博利珠單抗、阿維單抗、德瓦魯單抗、阿替利珠單抗、胺魯米特、睾內酯、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、伏羅唑、福美司坦、法屈唑、ATD、6-OXO、氟維司群、舒尼替尼、索拉非尼及貝伐珠

單抗及其醫藥學上可接受之鹽。

【0305】 在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與內分泌療法組合投與，該內分泌療法例如諸如來曲唑、氟維司群、他莫昔芬(tamoxifen)、依西美坦或阿那曲唑之藥劑。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與化學治療劑組合投與，該化學治療劑例如多西他賽、紫杉醇、順鉑、卡鉑、卡培他濱、吉西他濱(gemcitabine)或長春瑞濱。在另一實施例中，式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與抗HER2藥劑組合投與，該抗HER2藥劑例如曲妥珠單抗及/或帕妥珠單抗。

【0306】 在另一實施例中，額外抗癌治療劑為抗血管生成劑，包括例如VEGF抑制劑、VEGFR抑制劑、TIE-2抑制劑、PDGFR抑制劑、血管生成素抑制劑、PKCβ抑制劑、COX-2 (環加氧酶II)抑制劑、整合素(α-v/β-3)、MMP-2 (基質金屬蛋白酶2)抑制劑及MMP-9 (基質金屬蛋白酶9)抑制劑。較佳抗血管生成劑包括舒尼替尼(Sutent™)、貝伐珠單抗(Avastin™)、阿西替尼(axitinib) (AG 13736)、SU 14813 (Pfizer)及AG 13958 (Pfizer)。額外抗血管生成劑包括凡塔藍尼(vatalanib) (CGP 79787)、索拉非尼(Nexavar™)、派加替尼八鈉(pegaptanib octasodium) (Macugen™)、凡德他尼(vandetanib) (Zactima™)、PF-0337210 (Pfizer)、SU 14843 (Pfizer)、AZD 2171 (AstraZeneca)、雷珠單抗(ranibizumab) (Lucentis™)、Neovastat™ (AE 941)、四硫莫里德塔(tetrathiomolybdata) (Coprexa™)、AMG 706 (Amgen)、VEGF Trap (AVE 0005)、CEP 7055 (Sanofi-Aventis)、XL 880 (Exelixis)、特拉替尼(telatinib) (BAY 57-9352)及CP-868,596 (Pfizer)。其他抗血管生成劑包括

恩紮妥林(enzastaurin) (LY 317615)、米哚妥林(midostaurin) (CGP 41251)、哌立福新(perifosine) (KRX 0401)、替普瑞酮(teprenone) (Selbex™)及UCN 01 (Kyowa Hakko)。抗血管生成劑之其他實例包括塞內昔布(celecoxib) (Celebrex™)、帕瑞昔布(parecoxib) (Dynastat™)、德拉昔布(deracoxib) (SC 59046)、羅美昔布(lumiracoxib) (Preige™)、伐地昔布(valdecoxib) (Bextra™)、羅非昔布(rofecoxib) (Vioxx™)、艾拉莫德(iguratimod) (*Careram*™)、IP 751 (Invedus)、SC-58125 (Pharmacia)及依託昔布(etoricoxib) (Arcoxia™)。又其他抗血管生成劑包括依昔舒林(exisulind) (Aptosyn™)、雙水楊酸酯(salsalate) (Amigesic™)、二氟尼柳(diflunisal) (Dolobid™)、布洛芬(ibuprofen) (Motrin™)、酮基布洛芬(ketoprofen) (Orudis™)、萘丁美酮(nabumetone) (Relafen™)、吡羅昔康(piroxicam) (Feldene™)、萘普生(naproxen) (Aleve™、Naprosyn™)、雙氯芬酸(diclofenac) (Voltaren™)、吲哚美辛(indomethacin) (Indocin™)、舒林酸(sulindac)(Clinoril™)、托美丁(tolmetin) (Tolectin™)、依託度酸(etodolac) (Lodine™)、酮咯酸(ketorolac) (Toradol™)及奧沙普嗪(oxaprozin) (Daypro™)。又其他抗血管生成劑包括ABT 510 (Abbott)、阿雷司他(apratastat) (TMI 005)、AZD 8955 (AstraZeneca)、英環奈德(incyclinide) (Metastat™)及PCK 3145 (Procyon)。又其他抗血管生成劑包括阿曲汀(acitretin) (Neotigason™)、普利肽新(plitidepsin) (aplidine™)、希倫泰德(cilengtide) (EMD 121974)、康柏斯達汀A4 (combretastatin A4) (CA4P)、芬維A胺(fenretinide) (*4 HPR*)、鹵夫酮(halofuginone) (Tempostatin™)、Panzem™ (2-甲氧雌二醇)、PF-03446962 (Pfizer)、瑞馬司他(rebimastat) (*BMS 275291*)、卡妥索單抗

(catumaxomab) (Removab™)、來那度胺(lenalidomide) (Revlimid™)、角鯊胺(squalamine) (EVIZON™)、沙立度胺(thalidomide) (Thalomid™)、Ukrain™ (NSC 631570)、Vitaxin™ (MEDI 522)及唑來膦酸(zoledronic acid) (Zometa™)。

【0307】 在另一實施例中，額外抗癌治療劑為信號轉導抑制劑(例如抑制調節分子藉以控制細胞生長、分化及細胞內存活率傳達之基本過程的方式)。信號轉導抑制劑包括小分子、抗體及反義分子。信號轉導抑制劑包括例如激酶抑制劑(例如，酪胺酸激酶抑制劑或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑)以及細胞週期抑制劑。更特定言之，信號轉導抑制劑包括例如法呢基蛋白質轉移酶抑制劑、EGF抑制劑、ErbB-1 (EGFR)抑制劑、ErbB2抑制劑、泛ErbB抑制劑、IGF1R抑制劑、MEK抑制劑、c-Kit抑制劑、FLT-3抑制劑、K-Ras抑制劑、PI3激酶抑制劑、JAK抑制劑、STAT抑制劑、Raf激酶抑制劑、Akt抑制劑、mTOR抑制劑、P70S6激酶抑制劑、WNT路徑抑制劑及多靶向激酶抑制劑。可與本文所描述之式(I)或(II)化合物及醫藥組合物結合使用的信號轉導抑制劑之額外實例包括BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb)、洛那法尼(lonafarnib) (Sarasar™)、培利曲索(pelitrexol) (AG 2037)、馬妥珠單抗(matuzumab) (EMD 7200)、尼妥珠單抗(nimotuzumab) (TheraCIM h-R3™)、帕尼單抗(panitumumab) (Vectibix™)、凡德他尼(Zactima™)、帕唑帕尼(pazopanib) (SB 786034)、ALT 110 (Alteris Therapeutics)、BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim)及Cervene™ (TP 38)。信號轉導抑制劑之其他實例包括吉非替尼(gefitinib) (Iressa™)、西妥昔單抗(cetuximab) (Erbitux™)、埃羅替尼(erlotinib) (Tarceva™)、曲妥珠單抗(Herceptin™)、舒尼替尼

(Sutent™)、伊馬替尼(imatinib) (Gleevec™)、圖卡替尼(Tukysa™)、克唑替尼(crizotinib) (Pfizer)、勞拉替尼(lorlatinib) (Pfizer)、達可替尼(dacomitinib) (Pfizer)、伯舒替尼(bosutinib) (Pfizer)、吉達昔布(gedatolisib) (Pfizer)、卡奈替尼(CI 1033)、帕妥珠單抗(Omnitarg™)、拉帕替尼(Tykerb™)、培利替尼(pelitinib) (EKB 569)、米替福新(miltefosine) (Miltefosin™)、BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb)、Lapuleucel-T (Neuvenge™)、NeuVax™ (E75 cancer vaccine)、Osidem™ (IDM 1)、木利替尼(mubritinib) (TAK-165)、CP-724,714 (Pfizer)、帕尼單抗(Vectibix™)、司美替尼(selumetinib) (AstraZeneca)、依維莫司(Certican™)、佐他莫司(zotarolimus) (Endeavor™)、替西羅莫司(temsirolimus) (Torisel™)、AP 23573 (ARIAD)、VX 680 (Vertex)、XL 647 (Exelixis)、索拉非尼(Nexavar™)、LE-AON (Georgetown University)、GI-4000 (Globelmmune)、貝美替尼(binimetinib)及恩拉非尼(encorafenib)。其他信號轉導抑制劑包括ABT 751 (Abbott)、阿沃西地(alvocidib) (夫拉平度(flavopiridol))、BMS 387032 (Bristol Myers)、EM 1421 (Erimos)、依地蘇蘭(indisulam) (E 7070)、塞利昔布(seliciclib) (CYC 200)、BIO 112 (One Bio)、BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb)、帕柏西利(Pfizer)及AG 024322 (Pfizer)。

【0308】 在另一實施例中，額外抗癌治療劑為典型抗贅生性藥劑。典型抗贅生性藥劑包括但不限於：激素調節劑(諸如激素、抗激素、雄激素促效劑、雄激素拮抗劑及抗雌激素治療劑)、組蛋白去乙醯基酶(HDAC)抑制劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、沈默劑或基因活化劑、核糖核酸酶、蛋白質體(proteomics)、拓樸異構酶I抑制劑、喜樹鹼衍生物、拓樸異構酶

II抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、聚(ADP-核糖)聚合酶-1 (PARP-1)抑制劑(諸如(例如)拉唑帕尼、奧拉帕尼、盧卡帕尼、尼拉帕尼(niraparib)、依尼帕尼(iniparib)、維利帕尼(veliparib))、微管蛋白抑制劑、抗生素、植物衍生之紡錘體抑制劑、鉑配位化合物、基因治療劑、反義寡核苷酸、血管靶向劑(VTA)及士他汀(statins)。與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用且視情況與一或多種其他藥劑組合使用的典型抗贅生性藥劑之實例包括(但不限於)糖皮質激素，諸如地塞米松(dexamethasone)、普賴松(prednisone)、普賴蘇穠、甲基普賴蘇穠(methylprednisolone)、氫皮質酮(hydrocortisone)及孕酮，諸如甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate) (Megace)、米非司酮(mifepristone) (RU-486)、選擇性雌激素受體調節劑(SERM；諸如他莫昔芬、雷洛昔芬(raloxifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、阿非昔芬(afimoxifene)、阿佐昔芬(arzoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、非培米芬(fispemifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、奧培米芬(ospemifene)、替米利芬(tesmilifene)、托瑞米芬(toremifene)及CHF 4227 (Chiesi))、曲洛司坦(trilostane)、選擇性雌激素受體下調劑(SERD；諸如氟維司群)、依西美坦(Aromasin)、阿那曲唑(Arimidex)、阿他美坦(atamestane)、法屈唑、來曲唑(Femara)、福美司坦、促性腺激素釋放激素(GnRH；通常亦稱為促黃體激素釋放激素[LHRH])促效劑，諸如布舍瑞林(buserelin) (Suprefact)、戈舍瑞林(goserelin) (Zoladex)、亮丙瑞林(leuprorelin) (Lupron)及曲普瑞林(triptorelin) (Trelstar)、阿巴瑞克(abarelix) (Plenaxis)、環丙孕酮(cyproterone)、氟他胺(flutamide) (Eulexin)、甲地孕酮、尼魯胺(nilutamide) (Nilandron)及奧沙特隆(osaterone)、度他雄胺

(dutasteride)、依立雄胺(epristeride)、非那雄安(finasteride)、賽潤瑞潘(Serenoa repens)、PHL 00801、阿巴瑞克、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、比卡魯胺(bicalutamide)、抗雄激素劑，諸如恩雜魯胺(enzalutamide)、乙酸阿比特龍(abiraterone acetate)、比卡魯胺(Casodex)及其組合。與式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用的典型抗贅生性藥劑之其他實例包括(但不限於)環庚醇苯胺異羥肟酸(SAHA，Merck Inc./Aton Pharmaceuticals)、縮酚酞(FR901228或FK228)、G2M-777、MS-275、丁酸特戊醯氧基甲酯及PXD-101、Onconase (豹蛙酶(ranpirnase))、PS-341 (MLN-341)、Velcade (硼替佐米(bortezomib))、9-胺基喜樹鹼、貝洛替康(belotecan)、BN-80915 (Roche)、喜樹鹼、二氟替康(diflomotecan)、埃多卡林(edotecarin)、依沙替康(exatecan)(Daiichi)、吉馬替康(gimatecan)、10-羥基喜樹鹼、伊立替康HCl(irinotecan HCl) (Camptosar)、勒托替康(lurtotecan)、Orathecin (盧比替康(rubitecan)，Supergen)、SN-38、拓朴替康、喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、伊立替康、埃多卡林、拓朴替康、阿克拉黴素(aclarubicin)、阿德力黴素(adriamycin)、胺萘非特(amonafide)、胺柔比星(amrubicin)、安那黴素(annamycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓、依沙蘆星(doxorubicin)、表柔比星、依託泊苷、艾達黴素(idarubicin)、加柔比星(galarubicin)、羥基脲(hydroxycarbamide)、奈莫柔比星(nemorubicin)、諾安托(novantrone) (米托蒽醌(mitoxantrone))、吡柔比星(pirarubicin)、吡蒽醌(pixantrone)、丙卡巴肼、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、索布佐生(sobuzoxane)、塔呋泊苷(tafluposide)、伐柔比星(valrubicin)、Zinecard (右雷佐生(dexrazoxane))、氮芥N-氧化物、

環磷醯胺、AMD-473、六甲蜜胺(altretamine)、AP-5280、阿帕喹酮(apaziquone)、溴他立星(brostallicin)、苯達莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、達卡巴嗪、雌氮芥、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺、異環磷醯胺、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)、馬磷醯胺(mafosfamide)、甲氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素C、米托蒽醌(mitoxatrone)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)及鉑配位烷基化化合物，諸如順鉑、Paraplatin (卡鉑)、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、Eloxatin (奧沙利鉑，Sanofi)、賽特鉑(satraplatin)、鏈脲菌素(streptozocin)及其組合。

【0309】在再一實施例中，額外抗癌治療劑為：二氫葉酸還原酶抑制劑，諸如甲胺喋呤及NeuTrexin (葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetresate glucuronate))；嘌呤拮抗劑，諸如6-巰基嘌呤核糖苷、巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine) (Clolar)、氟達拉濱(fludarabine)、奈拉濱(nelarabine)及雷替曲塞(raltitrexed)；嘧啶拮抗劑，諸如5-氟尿嘧啶(5-FU)、Alimta (培美曲塞二鈉(premetrexed disodium)、LY231514、MTA)、卡培他濱(Xeloda™)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、Gemzar™ (吉西他濱)、喃氟啶(Tegafur) (UFT Orzel或Uforal，且包括喃氟啶、吉莫斯特(gimestat)及奧托斯特(otostat)之TS-1組合)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(包括烷磷酯(ocfosfate)、磷酸酯、硬脂酸酯、持續釋放及脂質體形式)、依諾他濱

(enocitabine)、5-氮胞苷(Vidaza)、地西他濱(decitabine)及乙炔基胞苷；及其他抗代謝物，諸如依氟鳥胺酸(eflornithine)、羥基脲、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、諾拉曲特(nolatrexed) (Thymitaq)、三安平(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、雷替曲塞、AG-014699 (Pfizer Inc.)、ABT-472 (Abbott Laboratories)、INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals)及GPI 18180 (Guilford Pharm Inc)及其組合。

【0310】典型抗贅生性細胞毒素劑之其他實例包括(但不限於)：Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.)、Batabulin (Amgen)、EPO 906 (Novartis)、Vinflunine (Bristol-Myers Squibb Company)、放線菌素D、博萊黴素、絲裂黴素C、新抑癌蛋白(neocarzinostatin) (Zinostatin)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(Navelbine)、多西他賽(Taxotere™)、奧他賽(Ortataxel)、紫杉醇(包括Taxoprexin，一種DHA/紫杉醇結合物)、順鉑、卡鉑、奈達鉑、奧沙利鉑(Eloxatin)、賽特鉑、開普拓(Camptosar)、卡培他濱(Xeloda)、奧沙利鉑(Eloxatin)、多西他賽阿利維A酸(Taxotere alitretinoin)、Canfosfamide (Telcyta™)、DMXAA (Antisoma)、伊班膦酸(ibandronic acid)、*L*-天冬醯胺酶、培門冬酶(Oncaspar™)、Efaproxiral (Efaproxyn™)、貝沙羅汀(bexarotene) (Targretin™)、替米利芬(tesmilifene)、Theratope™ (Biomira)、維A酸(Tretinoin) (Vesanoid™)、替拉紮明(tirapazamine) (Trizaone™)、莫特沙芬釓(motexafin gadolinium) (Xcytrin™)、Cotara™ (mAb)、NBI-3001 (Protox Therapeutics)、聚麩胺酸酯-紫杉醇(Xyotax™)及其組合。典型抗贅生性藥劑之其他實例包括但不限於Advexin (ING 201)、TNFerade (GeneVec)、RB94 (Baylor College of Medicine)、Genasense

(Oblimersen，Genta)、康柏斯達汀A4P (CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、阿托伐他汀(atorvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)、菸酸、苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate)及阿托伐他汀鈣、托西曲匹(torcetrapib)及其組合。

【0311】在另一實施例中，額外抗癌治療劑為表觀遺傳調節劑，例如EZH2、SMARCA4、PBRM1、ARID1A、ARID2、ARID1B、DNMT3A、TET2、MLL1/2/3、NSD1/2、SETD2、BRD4、DOT1L、HKMTsanti、PRMT1-9、LSD1、UTX、IDH1/2或BCL6之抑制劑。

【0312】在其他實施例中，額外抗癌治療劑為免疫調節劑，諸如CTLA-4、PD-1或PD-L1 (例如帕博利珠單抗、納武利尤單抗或阿維單抗)、LAG-3、TIM-3、TIGIT、4-1BB、OX40、GITR、CD40之抑制劑或CAR-T細胞療法。

【0313】

**分裝式套組**

由於可能需要投與活性化合物之組合，例如出於治療特定疾病或病狀之目的，因此在本發明之範疇內，兩種或更多種醫藥組合物(其中至少一者含有式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可宜以適合於共同投與組合物之套組形式組合。因此，本發明之套組包括兩種或更多種獨立的醫藥組合物，其中之至少一者含有式(I)或(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；及用於分別保持該等組合物之構件，諸如容器、分隔瓶或分隔式箔片包裝。此類套組之實例為用於錠劑、膠囊及其類似者之封裝的常用泡殼

包裝。

【0314】 本發明之套組尤其適用於投與不同劑型(例如經口及非經腸)，用於以不同給藥時間間隔投與各別組合物，或用於針對彼此滴定各別組合物。為有助於遵從性，套組通常包括投與指導，且可具備記憶輔助。

【0315】

**實例**

為了能更好地理解本發明，闡述以下實例。此等實例僅用於說明之目的，且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇。熟習此項技術者將認識到，所描述之化學反應可易適於製備多種本文所描述之其他化合物，且用於製備化合物之替代性方法被視為在本發明之範疇內。舉例而言，非例示化合物之合成可藉由熟習此項技術者顯而易知的修改，例如藉由適當地保護干擾基團、藉由利用此項技術中已知之除所描述之彼等試劑以外的其他適合試劑及/或藉由對反應條件進行慣例修改而成功地執行。替代地，本文所揭示或此項技術中已知之其他反應將被認為適用於製備本文所描述之其他化合物。

【0316】 在下文所描述之實例中，除非另外指示，否則所有溫度均以攝氏度為單位闡述。試劑係購自商業供應商，諸如MilliporeSigma、Alfa Aesar、TCI等，且除非另外指示，否則該等試劑不經進一步純化即使用。

【0317】 下文所闡述之反應一般係在氮氣或氬氣之正壓力下或在無水溶劑中利用乾燥管完成(除非另外陳述)，且反應燒瓶通常裝配有橡膠隔膜以便經由注射器引入基質及試劑。將玻璃器皿烘乾及/或熱乾燥。

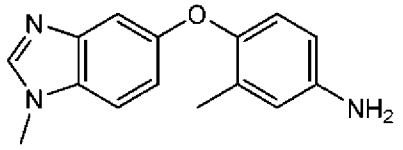
【0318】 管柱層析係在具有矽膠管柱之Biotage系統(製造商：Dyax Corporation)上或在矽膠SepPak濾筒(Waters)上進行(除非另外陳述)。$^1$H NMR光譜記錄於在400 MHz下操作之Varian儀器上。$^1$H-NMR光譜係使用四甲基矽烷(0.00 ppm)或殘餘溶劑($CDCl_3$：7.26 ppm；$CD_3OD$：3.31 ppm；$D_2O$：4.79 ppm；$(CD_3)_2SO$：2.50 ppm；$(CD_3)_2CO$：2.05 ppm；$C_6D_6$：7.16 ppm；$CD_3CN$：1.94 ppm)作為參考標準物，以$CDCl_3$、$CD_3OD$、$D_2O$、$(CD_3)_2SO$、$(CD_3)_2CO$、$C_6D_6$、$CD_3CN$溶液之形式獲得(以ppm為單位報告)。當報告峰值多峰性時，使用以下縮寫：s (單峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br (寬峰)、dd (雙二重峰)、dt (雙三重峰)。偶合常數在給出時以赫茲(Hertz) (Hz)為單位報告。

【0319】 本文所描述之化合物及中間體係使用由ChemDraw Professional版本19.0.0.22 (Perkin Elmer Informatics, Inc., Waltham, Mass.)提供之命名準規進行命名。

【0320】 各實例或其醫藥學上可接受之鹽可個別地主張或與本文所描述的任何數目之每一個實施例以任何組合分組在一起。

【0321】

**中間體實例A**



【0322】

**3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯胺**

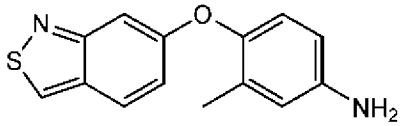
步驟A：將1-氟-2-甲基-4-硝基苯(1.05 g，6.75 mmol)及1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-醇(1.0 g，6.75 mmol)於DMF (22 mL)中之溶液用$Cs_2CO_3$

(4.40 g，13.5 mmol)處理。使混合物升溫至50℃且攪拌2小時。將混合物冷卻至環境溫度，接著用EtOAc稀釋。混合物接著用鹽水(2×)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到1-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.9 g，定量)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 284.1。

【0323】 步驟B：將1-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(2.2 g，7.8 mmol)於MeOH (78 mL)中之溶液用氫氧化鈀/碳(2.0 g，10 wt%)處理。接著用氫氣使混合物通過真空/吹掃循環三次。接著將混合物保持在氣球壓力下，攪拌5.5小時。用氬氣吹掃反應混合物且過濾，且用MeOH洗滌濾餅。接著濃縮濾液，得到呈固體狀之3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯胺(1.5 g，76%)，其直接用於後續步驟中。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 254.1。

【0324】

**中間體實例B**




【0325】

**4-(苯并[*c*]異噻唑-6-基氧基)-3-甲基苯胺**

步驟A：將亞硫醯氯(28.6 mL，394.3 mmol)添加至甲烷磺醯胺(25 g，263 mmol)於苯(45.0 mL)中之溶液中，且使混合物在90℃下回流16小時。接著減壓移除苯。在0.3 mm Hg壓力下在99至100℃下蒸餾殘餘物，得到呈液體狀之*N*-(側氧基-$\lambda^4$-亞硫烷基)甲烷磺醯胺(28 g，75%產率)。*m/z* ($M^+$) = 141.0 (GC-MS)。

【0326】 步驟B：將*N*-(側氧基-$\lambda^4$-亞硫烷基)甲烷磺醯胺(20.6 g，146 mmol，於20 mL苯中)添加至5-甲氧基-2-甲基苯胺(5 g，36.4 mmol)

於苯(20 mL)中之溶液中，接著添加吡啶(5.9 mL，72.9 mmol，於10 mL苯中)。使混合物在90℃下回流48小時。接著藉由減壓蒸發來移除苯，且用冰水及DCM稀釋殘餘物。分離有機層，用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗物質，其藉由矽膠管柱層析(10-12% EtOAc/己烷)純化，得到呈油狀物之6-甲氧基苯并[*c*]異噻唑(1.2 gm，20%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.05 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 2H)；*m/z* ($M^+$) = 165.1。

【0327】 步驟C：在0℃下將$BBr_3$ (2.85 mL，30.12 mmol)添加至6-甲氧基苯并[*c*]異噻唑(1 g，6.02 mmol)於DCM (8 mL)中之經攪拌溶液中，且在0℃下攪拌混合物2小時。減壓蒸發揮發物，且用冰水及DCM稀釋反應混合物。分離有機層，用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物。將粗產物與另一批料(批量200 mg)混合，且合併之物質藉由矽膠管柱層析(40-45% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之苯并[*c*]異噻唑-6-醇(850 mg，78%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 10.37 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H)；*m/z* ($M^+$) = 151.0。

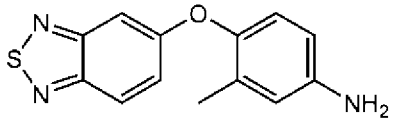
【0328】 步驟D：將苯并[*c*]異噻唑-6-醇(0.05 g，0.33 mmol)及1-氟-2-甲基-4-硝基苯(0.062 g，0.4 mmol)於DMF (3.3 mL)中之溶液用$Cs_2CO_3$ (0.22 g，0.66 mmol)處理。使混合物升溫至100℃且攪拌17小時。將混合物冷卻至環境溫度，且用EtOAc及$H_2O$稀釋。用EtOAc (2×)萃取水層。有機物用鹽水(3×)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[*c*]異噻唑(0.095，定量)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 287。

【0329】 步驟E：將6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[*c*]異噻唑(0.33

g，5.1 mmol)於THF (5.1 mL)中之溶液用氯化銨水溶液(5.1 mL)處理且冷卻至0℃。將鋅粉塵(0.22 g，3.3 mmol)添加至混合物中。使混合物升溫至環境溫度。48小時後，用$H_2O$及EtOAc稀釋混合物，且過濾。用EtOAc洗滌濾餅。用EtOAc (3×)萃取水層，有機物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。產物經由正相層析(0至40% EtOAc/己烷)純化。彙集含有所要產物之溶離份且濃縮，得到4-(苯并[*c*]異噻唑-6-基氧基)-3-甲基苯胺(0.053 g，20%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 257.1。

【0330】

**中間體實例C**



【0331】

**4-(苯并[*c*][1,2,5]噻二唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺**

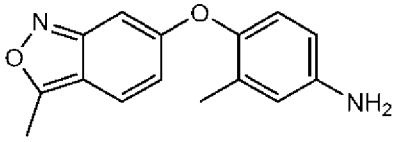
步驟A：將苯并[*c*][1,2,5]噻二唑-5-醇(0.25 g，1.64 mmol)及1-氟-2-甲基-4-硝基苯(0.305 g，1.97 mmol)於DMA (8.2 mL)中之溶液用$Cs_2CO_3$ (1.07 g，3.29 mmol)處理。將混合物加熱至50℃且攪拌6小時。混合物用鹽水稀釋，用EtOAc (2×)萃取，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。產物經由正相層析(5至75% EtOAc/己烷)純化。彙集含有所要產物之溶離份且濃縮，得到呈固體狀之5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[*c*][1,2,5]噻二唑(0.326 g，69.1%)。

【0332】 步驟B：將5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[*c*][1,2,5]噻二唑(0.326 g，1.13 mmol)於THF (10 mL)及飽和氯化銨水溶液(10 mL)中之溶液用鋅粉塵(0.742 g，11.3 mmol)處理。將混合物在環境溫度下攪拌1.5小時。用$H_2O$及EtOAc稀釋混合物，且過濾。用EtOAc (2×)萃取濾液，合併

之有機物經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到呈固體狀之4-(苯并[*c*][1,2,5]噻二唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺(0.291 g，99.7%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 257.1。

【0333】

**中間體實例D**



【0334】

**3-甲基-4-((3-甲基苯并[*c*]異噁唑-6-基)氧基)苯胺**

步驟A：將(4-羥基-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.175 g，0.784 g)及1-(4-氟-2-硝基苯基)乙-1-酮(0.144 g，0.784 mmol)於DMF (7.8 mL)中之溶液用$Cs_2CO_3$ (0.511 g，1.57 mmol)處理。將混合物加熱至50℃且攪拌17小時。用$H_2O$及DCM稀釋混合物。用DCM (3×)萃取水層，合併之有機物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到呈固體狀之(4-(4-乙醯基-3-硝基苯氧基)-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.300 g，99.1%)，其不經純化即用於後續步驟中。*m/z* (APCI-正) $M^-$Boc = 287.1。

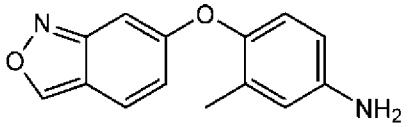
【0335】 步驟B：將(4-(4-乙醯基-3-硝基苯氧基)-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.0814 g，0.211 mmol)於1:1 EtOAc/MeOH (2 mL)中之溶液用二氯-I2-錫烷二水合物(0.143 g，0.632 mmol)處理。將混合物在環境溫度下攪拌19小時。用飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋混合物。用EtOAc (3×)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到呈固體狀之(3-甲基-4-((3-甲基苯并[*c*]異噁唑-6-基)氧基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.0792 g，定量)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 355.2。

【0336】 步驟C：將三氟乙酸(1.19 mL，15.5 mmol)添加至(3-甲基-4-((3-甲基苯并[*c*]異噁唑-6-基)氧基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.11 g，

0.31 mmol)於DCM (3.1 mL)中之溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌90分鐘。將反應混合物用10%碳酸鉀水溶液稀釋，且攪拌10分鐘。用DCM (3×)萃取水層。合併之有機物用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到3-甲基-4-((3-甲基苯并[*c*]異噁唑-6-基)氧基)苯胺(0.020，25.3%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 255.1。

【0337】

**中間體實例E**



【0338】

**4-(苯并[*c*]異噁唑-6-基氧基)-3-甲基苯胺**

步驟A：將(4-羥基-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.51 g，2.3 mmol)、4-氟-2-硝基苯甲醛(0.39 g，2.3 mmol)、DMF (23 mL)及碳酸銫(1.5 g，4.6 mmol)之混合物加熱至60℃後保持2小時，且使其冷卻至環境溫度。混合物用水/鹽水稀釋且用EtOAc萃取。有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(己烷:EtOAc，5-15%)，得到(4-(4-甲醯基-3-硝基苯氧基)-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.31 g，36%)。*m/z* (APCI-正) $M^-$Boc = 273.1。

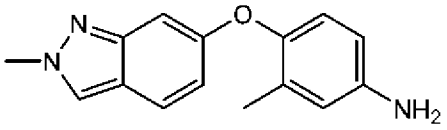
【0339】 步驟B：將(4-(4-甲醯基-3-硝基苯氧基)-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.31 g，0.82 mmol)、$SnCl_2$•2 $H_2O$ (0.55 g，2.5 mmol)及1:1之甲醇/EtOAc (8 mL)之混合物在室溫下攪拌20小時。混合物用10%碳酸鉀水溶液稀釋且用EtOAc萃取。有機物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析(5% EtOAc/己烷至50% EtOAc/己烷)，得到(4-(苯并[*c*]異噁唑-6-基氧基)-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.19 g，67%)。*m/z* (APCI-正) M+1

= 341.1。

【0340】 步驟C：將(4-(苯并[*c*]異噁唑-6-基氧基)-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.19 g，0.55 mmol)、DCM (5 mL)及TFA (20當量)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。混合物接著用EtOAc稀釋且用10%碳酸鉀水溶液洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到4-(苯并[*c*]異噁唑-6-基氧基)-3-甲基苯胺(0.12 g，94%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 241.1。

【0341】

**中間體實例F**



【0342】

**3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺**

步驟A：將原甲酸三甲酯(20.4 mL，186.6 mmol)及$H_2SO_4$ (1 mL)添加至1*H*-吲唑-6-醇(5 g，37.3 mmol)於甲苯(150 mL)中之經攪拌溶液中。使反應混合物回流16小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且傾入水中，用EtOAc萃取混合物。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(1.2 g，22%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 148.8。

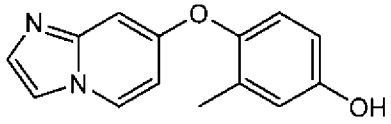
【0343】 步驟B：將1-氟-2-甲基-4-硝基苯(523 mg，3.37 mmol)及$K_2CO_3$ (933 mg，6.74 mmol)添加至2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(500 mg，3.37 mmol)於DMSO (15 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在80℃下加熱6小時。反應物用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之2-甲基-6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-2*H*-吲唑(800 mg，

84%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 284。

【0344】 步驟C：將Pd/C (50 mg，10%濕潤)添加至2-甲基-6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-2*H*-吲唑(500 mg，1.76 mmol)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液中，且用$N_2$吹掃10分鐘。將反應混合物在室溫下在$H_2$氣球氛圍下攪拌16小時。反應完成後，反應混合物經由Celite®床過濾，用DCM洗滌，且減壓濃縮濾液，得到呈固體狀之3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(粗物質)，其不經進一步純化即直接使用。*m/z* (esi) $M^+1$ = 253.9。

【0345】

**中間體實例G**




【0346】

**4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯酚**

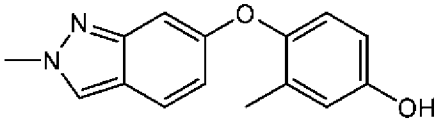
步驟A：向裝備有攪拌棒之20 mL玻璃微波容器中裝入磷酸三鉀(2.15 g，10.2 mmol)、碘化銅(I) (0.193 g，1.02 mmol)、4-(苯甲氧基)-2-甲基苯酚(2.17 g，10.2 mmol)、7-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1.0 g，5.08 mmol)、二甲基甘胺酸(0.314 g，3.05 mmol)及DMSO (10.2 mL)。將混合物在90℃下攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫，接著用$H_2O$及$NH_4Cl$稀釋。用$CHCl_3$ (3×)萃取水層。合併之有機萃取物用鹽水(5×)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，且真空濃縮，得到油狀物。藉由管柱層析(Redisep 40 g，50-100%乙酸乙酯/己烷)純化，得到7-(4-(苯甲氧基)-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1.09 g，65%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 331.1。

【0347】 步驟B：向裝備有攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中裝入7-(4-

(苯甲氧基)-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶(1.09 g，3.45 mmol)、二羥基鈀(0.8 g，1.14 mmol)及MeOH (34.5 mL，3.45 mmol)。將混合物置於$N_2$氛圍下且在室溫下攪拌。經由雙壁氣球及副線用$H_2$吹掃混合物2分鐘。移除氮氣入口，且將混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用氮氣鼓泡，用MeOH稀釋，且過濾。真空濃縮有機物且藉由管柱層析(Redisep 40 g，0-20% MeOH/DCM)純化，得到4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯酚(0.284 g，34%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 241.1。

【0348】

**中間體實例H**



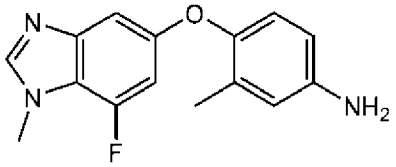
【0349】

**3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯酚**

根據實例23步驟A及B，在步驟A中用6-溴-2-甲基-2*H*-吲唑代替5-溴-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑來製備3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯酚。*m/z* (APCI-正) M+1 = 255.1。

【0350】

**中間體實例I**



【0351】

**4-((7-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯胺**

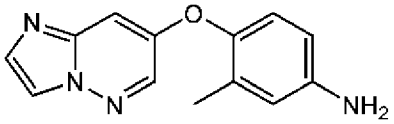
步驟A：將粉末狀的碳酸鉀(0.96 g，1.5 mmol)添加至5-溴-7-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.0 g，4.7 mmol)於DMA (23 mL)中之混合物中，接著添加

MeI (0.86 g，1.3 mmol)。將此混合物在室溫下攪拌48小時。混合物用水/鹽水稀釋且用EtOAc萃取。有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。產物經由逆相管柱層析(5至85% ACN/$H_2O$+1% TFA緩衝液)純化。將含有區位異構物之溶離份分別彙集，接著用10% $K_2CO_3$水溶液處理。混合物接著用20% IPA/$CH_2Cl_2$萃取，合併萃取物，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到兩種區位異構物，其中所要5-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.19 g，17%)首先溶離。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 255.1。非所要區位異構物以23%產率(0.25 g)分離。

【0352】 步驟B：遵循根據實例24步驟A之程序，用(4-羥基-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯代替4-(苯甲氧基)-2-甲基苯酚且用5-溴-7-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑代替5-溴-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑來分離4-((7-氟-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯胺。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 272.1。

【0353】

**中間體實例J**



【0354】

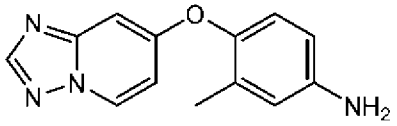
**4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基氧基)-3-甲基苯胺**

將7-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡(0.36 g，2.35 mmol)、(4-羥基-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(0.58 g，2.61 mmol)及碳酸銫(2.55 g，7.83 mmol)於DMF (5.22 mL)中之溶液加熱至100℃後保持18小時。冷卻至環境溫度後，將混合物分配於EtOAc與$NH_4Cl$ (飽和水溶液)之間。分離各相，且用EtOAc (2×)進一步萃取水相。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸

鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由C18逆相HPLC (10-95%水/MeCN+0.1% TFA緩衝液)純化，得到4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒吡-7-基氧基)-3-甲基苯胺(0.99 g，11%產率)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 241.1。

【0355】

**中間體實例K**



【0356】

**4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺**

步驟A：將TEA (0.25 mL，1.65 mmol)添加至6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-醇(150 mg，0.83 mmol)於甲苯(3.0 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加磷醯氯(0.39 mL，4.13 mmol)。將混合物在120℃下攪拌2小時。反應完成後，將反應混合物蒸發至乾燥。在0℃下用飽和$NaHCO_3$水溶液中和粗產物。用EtOAc萃取反應混合物，且用鹽水洗滌合併之有機層。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(122 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於後續反應中。*m/z* (esi) $M^+1$= 199.0。

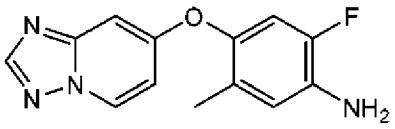
【0357】 步驟B：將$K_2CO_3$ (484.7 mg，3.51 mmol)添加至[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-醇鹽酸鹽(200 mg，1.17 mmol)於DMSO:THF (1:2)溶液(4.5 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在室溫下攪拌5分鐘。將1-氟-2-甲基-4-硝基苯(181.3 mg，1.17 mmol)添加至混合物中，且將混合物在80℃下攪拌4小時。反應完成後，用EtOAc萃取反應混合物，且合併之有機層用冷水、接著用鹽水洗滌。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(35% EtOAc/己烷)純化，得到呈

固體狀之7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(220 mg，70%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 271.2。

【0358】 步驟C：在0℃下將Zn粉(675.5 mg，10.3 mmol)添加至7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(280 mg，1.03 mmol)於THF (5.0 mL)中之經攪拌溶液中。在0℃下將含$NH_4Cl$ (552.7 mg，10.3 mmol)之水(1.0 mL)添加至溶液中，且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，經由燒結漏斗過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液，得到粗產物。將粗產物溶解於EtOAc中，且用水、接著用鹽水洗滌。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺，其不經進一步純化即用於下一步驟中。*m/z* (esi) $M^+1$ = 241.2。

【0359】

**中間體實例L**



【0360】

**4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯胺**

步驟A：向7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(300 mg，1.95 mmol)及4-溴-5-氟-2-甲基苯酚(600.79 mg，2.93 mmol)於DMA (6 mL)中之經攪拌溶液中添加$Cs_2CO_3$ (1.27 g，3.90 mmol)及CsF (593.mg，3.90 mmol)。密封容器，且將反應混合物在150℃下加熱3小時。接著用水稀釋反應混合物，且用EtOAc萃取混合物。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由管柱層析(15% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之7-(4-溴-5-氟-2-甲基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(350 mg，56%

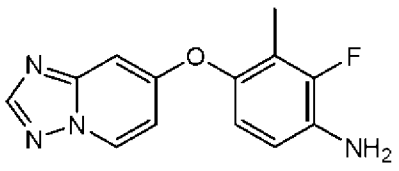
產率)。*m/z* (esi) M+1 = 321.9。

【0361】 步驟B：向7-(4-溴-5-氟-2-甲基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(350 mg，1.09 mmol)於二噁烷(3 mL)中之經攪拌溶液中添加Boc-$NH_2$ (191 mg，1.63 mmol)及$Cs_2CO_3$ (708 mg，2.17 mmol)，且使混合物在氬氣氛圍下脫氣5分鐘。最後，添加$Pd_2dba_3$ (199 mg，0.21 mmol)及X-Phos (103.6 mg，0.21 mmol)；使混合物再脫氣5分鐘，接著在100℃下加熱16小時。接著用EtOAc稀釋反應混合物，且經由Celite®墊過濾混合物。有機濾液用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(3% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(210 mg，54%產率)。*m/z* (esi) M+1 = 359.0。

【0362】 步驟C：在氬氣氛圍下向(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(210 mg，0.58 mmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.6 mL)。將反應混合物在0℃下攪拌2小時。接著濃縮反應混合物，殘餘物接著用5% MeOH-DCM稀釋，且用$H_2O$、接著用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯胺(150 mg粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟。*m/z* (esi) M+1 = 258.8。

【0363】

**中間體實例M**



【0364】

**4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺**

步驟A：向7-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(400 mg，2.61 mmol)及4-溴-3-氟-2-甲基苯酚(504 mg，2.48 mmol)於DMA (4 mL)中之經攪拌溶液中添加$Cs_2CO_3$ (1.7 g，5.22 mmol)及CsF (790 mg，5.22 mmol)，且將混合物在150℃下攪拌4小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用水、接著用鹽水洗滌，接著乾燥且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(15-20% EtOAC-己烷)純化，得到呈固體狀之7-(4-溴-3-氟-2-甲基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(350 mg，42%產率)。*m/z* (esi) M+1 = 321.7。

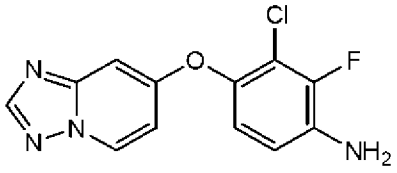
【0365】 步驟B：向7-(4-溴-3-氟-2-甲基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(500 mg，1.55 mol)及胺基甲酸三級丁酯(547 mg，4.67 mmol)於二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加$Cs_2CO_3$ (1.51 g，4.67 mmol)，接著用氬氣脫氣5分鐘。添加Xphos (148 mg，0.31 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (285 mg，0.31 mmol)，且使混合物再脫氣5分鐘。將反應混合物在密封管中在100℃下攪拌16小時。反應混合物經由Celite®墊過濾且用DCM洗滌。濃縮濾液，且粗殘餘物藉由矽膠管柱層析(20-30% EtOAC-己烷)純化，得到呈膠質液體狀之(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(400 mg，71%產率)。*m/z* (esi) M+1 = 358.6。

【0366】 步驟C：在0℃下向(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(400 mg，1.11 mmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (3 mL)，且攪拌1小時。接著濃縮反應混合物，且粗殘餘物用飽和$NaHCO_3$溶液稀釋，且用10% MeOH-DCM萃取

兩次。合併之有機層經乾燥且濃縮，得到呈固體狀之4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺(260 mg，90%產率)。*m/z* (esi) M+1 = 259.0。

【0367】

**中間體實例N**




【0368】

**4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯胺**

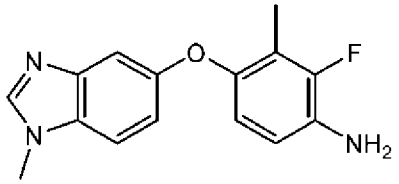
步驟A：向[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇(50 mg，0.37 mmol)及2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯(71.7 mg，0.37 mmol)於DMSO (1 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (102.2 mg，0.74 mmol)，且將混合物在100℃下攪拌4小時。反應混合物接著用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用水、接著用鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈固體狀的7-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶之異構物混合物(50 mg，異構物混合物)。*m/z* (esi) M+1 = 309.0及309.2。

【0369】 步驟B：在0℃下向7-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶之異構物混合物(150 mg，0.49 mmol)於THF:$H_2O$ (5:1) (6 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn (331.2 mg，4.87 mmol)及$NH_4Cl$ (263 mg，4.87 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。經由燒結漏斗過濾混合物，且用EtOAc洗滌固體。濾液用水洗滌，乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(0-2% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯胺(120 mg，88%產

率)。*m/z* (esi) M+1 = 278.9。

【0370】

**中間體實例O**



【0371】

**2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯胺**

步驟A：向2-氯-4-氟-3-甲基-1-硝基苯(10.0 g，52.7 mmol)及1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(7.8 g，52 mmol)於DMA (45 ml)中之經攪拌溶液中添加$Cs_2CO_3$ (42.8 g，131.9 mmol)，且將混合物在80℃下攪拌2小時。反應混合物用EtOAc稀釋，用水、接著用鹽水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質，其藉由矽膠管柱層析(0-2% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之5-(3-氯-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(14.5 g，85%產率)。*m/z* (Esi) M+1 = 317.4。

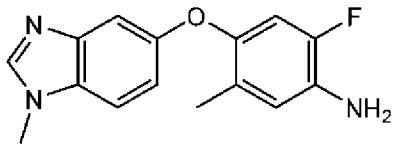
【0372】 步驟B：向5-(3-氯-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(2.0 g，6.3 mmol)於DMSO (25.2 mL)中之經攪拌溶液中添加CsF (9.5 g，63.1 mmol)，且在110℃下攪拌16小時。反應混合物用EtOAc稀釋，用水、接著用鹽水洗滌。有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-1% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之5-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(1.4 g，不純)。*m/z* (esi) M+1 = 301.6。

【0373】 步驟C：向5-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(1.4 g，4.65 mmol)於MeOH (10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加

Pd/C (900 mg)。將反應混合物用$H_2$吹掃，接著在氫氣氛圍下攪拌3小時。反應混合物經由Celite®過濾。濃縮濾液，且粗產物藉由管柱層析(0-1% MeOH-DCM)純化，接著用二乙醚濕磨，得到2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(800 mg，2個步驟之產率47%)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.49 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.62 (t, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 6.55 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 =272.09。

【0374】

**中間體實例P**




【0375】

**2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯胺**

步驟A：向1-氯-5-氟-4-甲基-2-硝基苯(10 g，52.743 mmol)及1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(7.8 g，52.7 mmol)於DMA (500 ml)中之經攪拌溶液中添加$Cs_2CO_3$ (34.4 g，105.485 mmol)，且將混合物加熱至80℃後保持2小時。將混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。混合物用水、接著用鹽水洗滌，接著經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物用10% EtOAc/己烷濕磨，且將固體減壓乾燥，得到呈固體狀之5-(5-氯-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(14 g，84%產率)。m/z (esi) M+1 = 317.4。

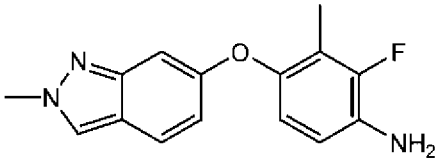
【0376】 步驟B：向5-(5-氯-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(5.0 g，15.8 mmol)於DMSO (64 mL)中之經攪拌溶液中添加CsF (23.9 g，157.7 mmol)，且在110℃下攪拌16小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。混合物隨後用水、接著用鹽水洗滌，接著經

$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(1-2% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之5-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(3.2 g，67%產率)。m/z (esi) M+1 = 302.0。

【0377】 步驟C：向5-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(2.0 g，6.645 mmol)於MeOH (20 mL)及THF (2 mL)中之經攪拌溶液中添加Pd/C (1.0 g)。接著將混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌4小時。反應混合物接著經由矽藻土床過濾且用MeOH洗滌。減壓濃縮濾液，且粗物質藉由矽膠管柱層析(2-3% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(1.2 g，67%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.13 (s, 1H), 7.50 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.67 (dd, $J$ = 11.0, 15.2 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 272.20。

【0378】

**中間體實例Q**




【0379】

**2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺**

步驟A：在0℃下向6-甲氧基-1H-吲唑(1.0 g，6.75 mmol)於DMF (7.0 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (1.8 g，13.5 mmol)及MeI (0.9 mL，13.5 mmol)，且將混合物在50℃下攪拌1小時。經冷卻之反應混合物用EtOAc稀釋，用水、接著用鹽水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(10-25% EtOAc-己烷)純

化，得到呈液體狀之6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑(350 mg，32%產率)。m/z (esi) M+1= 162.9。

【0380】步驟B：在氬氣氛圍下在0℃下向6-甲氧基-2-甲基-2H-吲唑(1.4 g，8.6 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加含$BBr_3$之DCM (17.0 mL，17.2 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。接著濃縮反應混合物，且藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液來淬滅反應物。接著用EtOAc萃取混合物，且合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由管柱層析(10-50% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之2-甲基-2H-吲唑-6-醇(1.0 g，78%產率)。m/z (esi) M+1= 148.8。

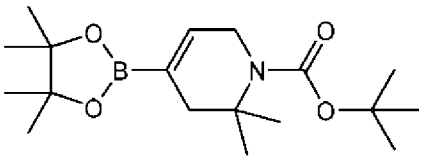
【0381】步驟C：向2-甲基-2H-吲唑-6-醇(2.7 g，18.24 mmol)於DMSO (16 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (7.5 g，54.73 mmol)及1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯(3.47 g，20.07 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮，且接著用EtOAc萃取粗反應混合物。合併之有機相用水及鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(20-50% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之6-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2H-吲唑(4.0 g，兩種位置異構物之混合物)。m/z (esi) M+1= 302.2。

【0382】步驟D：在0℃下向6-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2H-吲唑(4.0 g，13.3 mmol)於THF (40.0 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn粉(8.7 g，132.9 mmol)，接著添加含$NH_4Cl$ (7.1 g，132.9 mmol)之水(10 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。過濾反應混合物，且減壓濃縮濾液，得到粗混合物，將其用EtOAc萃取，用水及鹽水洗滌。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由製備型SFC (45-55%

$CO_2$:(含0.3%異丙胺之MeOH)，25 g/min)純化，得到呈固體狀的2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)氧基)苯胺之所要異構物(900 mg，2個步驟之產率18%)。m/z (esi) M+1= 272.0。

【0383】

**中間體實例R**



【0384】

**2,2-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸三級丁酯**

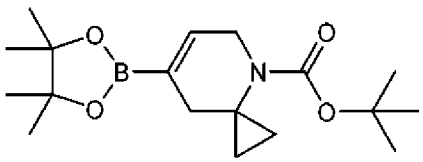
步驟A：在氮氣氛圍下向裝備有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入2,2-二甲基-4-側氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.20 mmol)及22 mL無水THF。將此混合物冷卻至-78℃且藉由注射器添加LiHMDS (2.86 mL，1M於THF中)，且將混合物在-78℃下攪拌1小時。此時，藉由注射器添加苯基三氟甲磺醯胺之THF溶液(1.02 g，2.86 mmol，於10 mL THF中)。添加完成後，將混合物在-78℃下攪拌15分鐘，接著使其升溫至室溫。在室溫下兩小時之後，將混合物用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用EtOAc萃取，萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析純化，得到2,2-二甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(477 mg，60%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.77 (ddd, J = 3.7, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 3.7, 2.6 Hz, 2H), 2.39 (td, J = 2.5, 1.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)。

【0385】 步驟B：向含有2,2-二甲基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-

3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(475 mg，1.32 mmol)之壓力管中裝入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊烷) (839 mg，3.30 mmol)、二噁烷(13 mL)、KOAc (389 mg，3.97 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-$CH_2Cl_2$加合物(108 mg，0.132 mmol)。混合物用氬氣吹掃幾分鐘，密封試管，且使混合物升溫至100℃後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc/水稀釋，且經由GF/F濾紙過濾。用EtOAc萃取濾液，萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析純化，得到**2,2-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯**(187 mg，42%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.68 - 6.61 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 3.8, 1.8 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (s, 6H), 1.27 (s, 12H)。

【0386】

**中間體實例S**



【0387】

**7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-6-烯-4-甲酸三級丁酯**

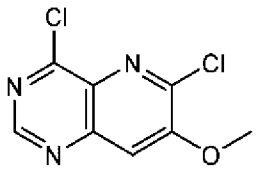
步驟A：向裝備有攪拌棒及氮氣入口之圓底燒瓶中裝入7-側氧基-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(576 mg，2.56 mmol)及25 mL無水THF。將此混合物冷卻至-78℃，且接著藉由注射器添加LiHMDS (3.32 mL，3.32 mmol，1M THF溶液)。添加完成後，將混合物在-78℃下攪拌45分鐘。此時，添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺醯基)甲烷磺醯

胺之THF溶液(1.19 g，3.32 mmol，於10 mL THF中)，將混合物在-78℃下攪拌10分鐘，接著使其升溫至室溫。混合物接著用飽和氯化銨溶液淬滅，用水稀釋，用EtOAc萃取，萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。所得粗物質藉由急驟層析純化，得到7-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-4-氮雜螺[2.5]辛-6-烯-4-甲酸三級丁酯(746 mg，82%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.87 (tt, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.76 (s, 2H)。

【0388】 步驟B：向含有7-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-4-氮雜螺[2.5]辛-6-烯-4-甲酸三級丁酯(745 mg，2.08 mmol)之壓力管中裝入二噁烷(21 mL)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊烷) (1.06 g，4.17 mmol)、KOAc (614 mg，6.25 mmol)及$PdCl_2$(dppf)-$CH_2Cl_2$加合物(170 mg，4.17 mmol)。此混合物用氬氣吹掃幾分鐘，密封試管，且使混合物升溫至100℃後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc/水稀釋，且經由GF/F濾紙過濾。用EtOAc萃取濾液，萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析純化，得到7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-6-烯-4-甲酸三級丁酯(557 mg，80%)。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.54 (s, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, J = 1.5 Hz, 12H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.66 - 0.58 (m, 2H)。

【0389】

**中間體實例T**



【0390】

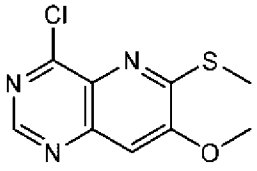
**4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶**

步驟A：向裝備有攪拌棒之125 mL圓底燒瓶中裝入3-胺基-6-氯-5-甲氧基吡啶甲酸(4.9 g，24 mmol)及甲醯胺(31 mL)。將混合物加熱至150℃後保持30小時。用水稀釋反應物，且經由真空過濾收集固體。固體用水、乙酸乙酯洗滌，且在100℃下高真空乾燥過夜，得到6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(3.6 g，70%)，其以粗物質形式繼續進行反應。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 212.1。

【0391】 步驟B：在裝備有攪拌棒之25 mL圓底燒瓶中，將6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(0.28 g，1.3 mmol)及休尼格氏鹼(Hunig's base) (0.34 g，2.7 mmol)添加至$POCl_3$ (6.6 mL，1.32 mmol)中。將混合物加熱至110℃後保持2.5小時，接著真空濃縮，且用EtOAc稀釋。有機物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。物質藉由管柱層析(0至40% EtOAc/庚烷)純化，得到4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.16 g，53%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 230.1。

【0392】

**中間體實例U**




【0393】

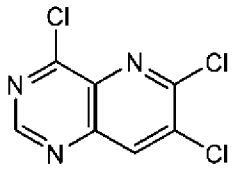
**4-氯-7-甲氧基-6-(甲硫基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶**

在裝備有攪拌棒之50 mL回收燒瓶中裝入休尼格氏鹼(0.78 mL，4.5 mmol)、7-甲氧基-6-(甲硫基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-醇(0.50 g，2.2 mmol)

及$POCl_3$ (11 mL，2.2 mmol)。混合物裝備有冷水冷凝器，且將其加熱至110℃後保持1.5小時。真空移除揮發物，且在乙酸乙酯中產生混合物。有機物用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌3次，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。粗殘餘物經由24 g矽膠濾筒純化，用0%至20% EtOAc/庚烷梯度溶離，得到4-氯-7-甲氧基-6-(甲硫基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.30 g，56%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 242.1。

【0394】

**中間體實例V**



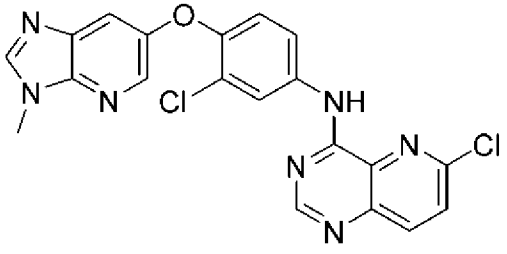
【0395】

**4,6,7-三氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶**

以中間體實例T之方式，在步驟A中用3-胺基-5,6-二氯吡啶甲酸代替3-胺基-6-氯-5-甲氧基吡啶甲酸來合成，得到4,6,7-三氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(50 mg，13%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)。

【0396】

**中間體實例W**



【0397】

**6-氯-N-(3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺**

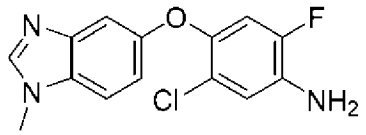
步驟A：在65℃下將3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(431 mg，1當量，2.89 mmol)添加至2-氯-1-氟-4-硝基苯(507 mg，1當量，2.89 mmol)及$Cs_2CO_3$ (1.88 g，2當量，5.78 mmol)於DMSO (29 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到6-(2-氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(756 mg，86%)。m/z (APCI-正) M+1 = 305.20。

【0398】 步驟B：將鋅(1.62 g，10當量，24.8 mmol)添加至6-(2-氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(756 mg，1當量，2.48 mmol)及飽和氯化銨(12 mL)溶液於THF (12 mL)中之經攪拌溶液中。將此混合物在室溫下攪拌16小時。將反應物分配於水與EtOAc之間，且經由GF/F濾紙過濾。濾液用EtOAc萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(127 mg，19%)。m/z (APCI-正) M+1 = 275.20。

【0399】 步驟C：將3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(55 mg，1當量，0.20 mmol)添加至4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(40 mg，1當量，0.20 mmol)於2-丙醇(2 mL)中之經攪拌溶液中。將此混合物升溫至65℃後保持3小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用DCM稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到6-氯-N-(3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(77.5 mg，88%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 438.1。

【0400】

**中間體實例X**



【0401】

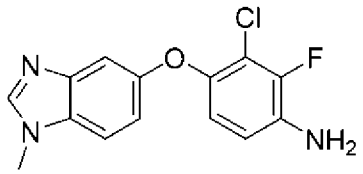
**5-氯-2-氟-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯胺**

步驟A：向1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(5.00 g，33.8 mmol)及1-氯-2,4-二氟-5-硝基苯(7.82 g，40.5 mmol)於ACN (50 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (17.62 mL，101.4 mmol)，且在室溫下攪拌48小時。過濾反應混合物，且殘餘物用二乙醚洗滌，接著用EtOAc萃取。有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈固體狀之純5-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(2.90 gm，27%產率)。m/z (esi) M+1 = 322.02。

【0402】步驟B：在0℃下向5-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(3.5 g，10.90 mmol)於THF:$H_2O$ (4:1；35 mL)中之混合物中添加Zn (6.11 g，109 mmol)及$NH_4Cl$ (5.83 g，109 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。反應混合物藉由EtOAc稀釋，經由Celite®墊過濾，濾液用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，減壓濃縮，得到呈固體狀之5-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(1.8 g，57%產率)。藉由HMBC確認化合物之結構。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 3H), 5.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 292.18。

【0403】

**中間體實例Y**



【0404】

**3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯胺**

步驟A：將碳酸銫(776 mg，2.38 mmol)添加至2,3-二氯-1-氟-4-硝基苯(250 mg，1.19 mmol)及1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(176 mg，1.19 mmol)於DMA (11.9 mL)中之經攪拌溶液中。使混合物升溫至80℃且攪拌2小時，之後將其冷卻至室溫。將反應物分配於$H_2O$與EtOAc之間。有機層用$H_2O$及鹽水(2×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘餘物經由管柱層析純化，用10% MeOH/$CH_2Cl_2$溶離，得到5-(2,3-二氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(299 mg)。m/z (APCI-正) M+1 = 338.00。

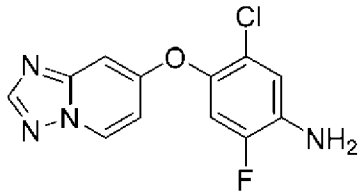
【0405】 步驟B：在烘乾的小瓶中，在氮氣下將5-(2,3-二氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(200 mg，591 μmol)及氟化銫(359 mg，2.37 mmol)懸浮於無水DMF中。將反應混合物在100℃下攪拌4小時，之後將其冷卻至室溫。用氯仿稀釋反應物，且濾出固體。濾液用$NaHCO_3$及$H_2O$洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗殘餘物經由管柱層析純化，用1至8% (MeOH/$CH_2Cl_2$)梯度溶離，得到5-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(95.8 mg)。m/z (esi) M+1 322.0。

【0406】 步驟C：將皮爾曼氏催化劑(Pearlman's catalyst) (13 mg)添加至5-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(30 mg，93 μmol)於甲醇(0.93 mL)中之經攪拌溶液中。使反應混合物在45℃下經受氫氣氣球1小時。混合物用氮氣吹掃，用甲醇稀釋，且經由Celite®過濾，得到3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(27 mg)。m/z

(APCI-正) M+1 = 292.05。

【0407】

**中間體實例Z**



【0408】

**4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯胺**

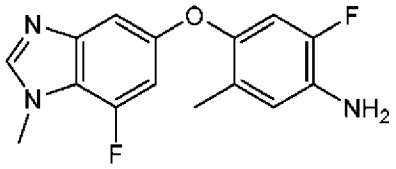
步驟A：向[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇(10 g，51.82 mmol)及1-氯-2,4-二氟-5-硝基苯(7 gm，51.82 mmol)於DMF (50 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (27 mL，155.46 mmol)，且在25℃下攪拌7小時。反應完成後，將其用EtOAc稀釋，且用水、鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-20% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀的7-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶化合物及7-(4-氯-5-氟-2-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶之混合物(11.0 gm，69%產率)。m/z (esi) M+1 = 309.0。

【0409】 步驟B：向7-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶及7-(4-氯-5-氟-2-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(11 g，35.71 mmol)於THF:$H_2O$ (120 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn粉塵(23.21 g，357.13 mmol)及$NH_4Cl$ (19.10 g，357.13 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌2小時。反應完成後，其經由Celite®床過濾，且濾液用水洗滌且使用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(20-65% EtOAc/己烷)純化，接著藉由矽膠管柱層析(0-1.5 MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯胺(4.60 g，63%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.27 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 6.2 Hz, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 279.15。

【0410】

**中間體實例AB**




【0411】

**2-氟-4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-5-甲基苯胺**

步驟A：在密封圓底燒瓶中，向5-溴-1,2-二氟-3-硝基苯(8 g，33.61 mmol)及甲胺(84.04 mL，168.07 mmol)於THF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (11.71 mL，67.23 mmol)，且將混合物在60℃下攪拌16小時。完成後，濃縮反應混合物，得到呈固體狀之4-溴-2-氟-N-甲基-6-硝基苯胺(7.1 g，85%產率)。

【0412】步驟B：向4-溴-2-氟-N-甲基-6-硝基苯胺(5.1 g，20.47 mmol)於THF (42 mL)及$H_2O$ (8 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn粉(13.38 g，204.78 mmol)及$NH_4Cl$ (10.95 g，204.78 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。完成後，反應混合物經由Celite®墊過濾且用EtOAc洗滌。分離濾液之有機層，且經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之4-溴-6-氟-N1-甲基苯-1,2-二胺(3.8 g，85%產率)。m/z (esi) M+1 = 219.1。

【0413】步驟C：在氬氣下將原甲酸乙酯(6.83 mL，41.08 mmol)及

PTSA (35 mg，0.20 mmol)添加至4-溴-6-氟-N1-甲基苯-1,2-二胺(4.5 g，20.54 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物中，且將所得溶液在回流下加熱2小時。濃縮經冷卻之反應混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之5-溴-7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(3.8 g，82%產率)。m/z (esi) M+1 = 229.2。

【0414】步驟D：向5-溴-7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(6.5 g，28.37 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊烷)(14.41 g，56.75 mmol)於二噁烷(80 mL)中之經攪拌溶液中添加KOAc (5.57 g，56.75 mmol)，且使其在氬氣氛圍下脫氣5分鐘。最後，添加Pd(dppf)$Cl_2$.DCM (3.47 g，4.25 mmol)，再脫氣5分鐘，且在90℃下加熱5小時。完成後，反應混合物經由Celite®墊過濾，且濃縮濾液。粗物質用EtOAc稀釋，且用水、接著用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(1% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之7-氟-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(5.9 g，75%產率)。m/z (esi) M+1 = 276.9。

【0415】步驟E：向7-氟-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(5.5 g，19.91 mmol)於THF/$H_2O$ (1:1) (100 mL)中之經攪拌溶液中添加過硼酸鈉四水合物(15.32 g，99.59 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。完成後，濃縮反應混合物。將粗物質溶解於乙酸乙酯中，且用水、接著用飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(3.0 g粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

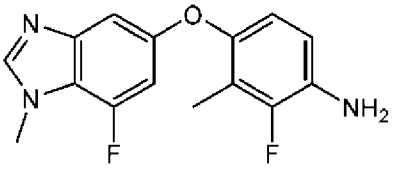
【0416】步驟F：向7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(4.5 g，27.08

mmol)及1,5-二氟-2-甲基-4-硝基苯(4.65 g，29.79 mmol)於DMSO (50 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (11.21 g，81.24 mmol)，且在室溫下攪拌4小時。反應完成後，將其用EtOAc稀釋，用水、接著用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(1% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀的7-氟-5-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑及另一區位異構物之混合物(7.2 g，異構物混合物)。m/z (esi) M+1 = 319.8.

【0417】步驟G：向7-氟-5-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑及另一區位異構物(異構物混合物) (250 mg，0.78 mmol)於THF (4 mL)及$H_2O$ (1 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn粉(510.33 mg，7.80 mmol)、$NH_4Cl$ (417.52 mg，7.80 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。完成後，反應混合物經由Celite®墊過濾且用EtOAc洗滌。分離有機層，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由逆相製備型HPLC (30-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈固體狀之2-氟-4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-5-甲基苯胺(50 mg，2個步驟之產率22%)。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (s, 1H), 6.79 (dd, J1 = 1.84 Hz, J2 = 12.36 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.53-6.49 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 289.8。

【0418】

**中間體實例AC**




【0419】

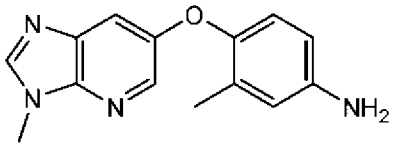
**2-氟-4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯胺**

步驟A：在密封管中向7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(200 mg，1.35 mmol)及1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯(261 mg，1.35 mmol)於DMSO (10 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (373 mg，2.70 mmol)，且在室溫下攪拌2小時。反應完成後，將其用EtOAc稀釋，且用水、接著用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-22% EtOAc/己烷)純化，得到7-氟-5-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑以及另一區位異構物。$^1$H NMR及LC/MS顯示物質為兩種區位異構物之混合物。不經進一步純化即進行至下一步驟，呈固體狀之(300 mg，異構物混合物)。m/z (esi) M+1 = 319.9。

【0420】步驟B：向7-氟-5-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑以及另一區位異構物(300 mg，0.94 mmol)於THF:$H_2O$ (4:1) (5 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn粉塵(611.15 mg，9.40 mmol)及$NH_4Cl$ (502.93 mg，9.40 mmol)，且將反應物在25℃下攪拌2小時。反應完成後，其經由Celite®床過濾，且用EtOAc洗滌濾液。濾液之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由逆相層析利用製備型HPLC (Xterra C18 (250 × 19 mm，10 μ)，30-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨)，16 mL/min)純化，得到呈固體狀之2-氟-4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯胺(70 mg，2個步驟之產率26%)。藉由HMBC確認所要異構物之結構。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.13 (s, 1H), 6.80 - 6.57 (m, 4H), 4.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 290.1。

【0421】

**中間體實例AD**



【0422】

**3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺**

步驟A：在密封管中合併3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(2.5 g，9.65 mmol)、過硼酸鈉四水合物(7.42 g，48.24 mmol)、THF (36 mL)及水(36 mL)，得到溶液。將反應物在25℃下攪拌4小時，接著濃縮。將所得粗物質溶解於乙酸乙酯中，且用水、接著用飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(300 mg)。接著將水層濃縮至乾燥，且所得固體用四氫呋喃處理且劇烈攪拌3小時。接著過濾混合物，得到額外3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(1 g)。此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。呈固體狀之(1.3 g，粗物質)。m/z (esi) M+1 = 150.0。

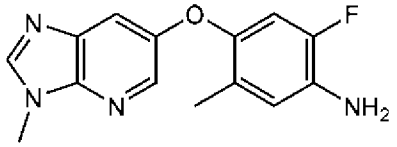
【0423】 步驟B：向1-氟-2-甲基-4-硝基苯(1.5 g，9.68 mmol)及3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(1.44 g，9.68 mmol)於DMSO (10 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (4.01 g，29.03 mmol)，且在80℃下攪拌4小時。反應完成後，將其用EtOAc稀釋，且用水、接著用鹽水洗滌，隨後經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(0-20% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之3-甲基-6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.8 g，65%產率，2個步驟)。m/z (esi) M+1 = 285.0。

【0424】 步驟C：向3-甲基-6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(2 g，7.04 mmol)於THF:$H_2O$ (4:1) (30 mL)中之經攪拌溶液中

添加Zn粉塵(4.58 g，70.42 mmol)及$NH_4Cl$ (3.77 mg，70.42 mmol)，且將反應物在室溫下攪拌2小時。反應完成後，其經由Celite®床過濾，且用EtOAc及水洗滌Celite®。濾液之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(1-2% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(1.6 g，89%產率)。$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 255。

【0425】

**中間體實例AE**



【0426】

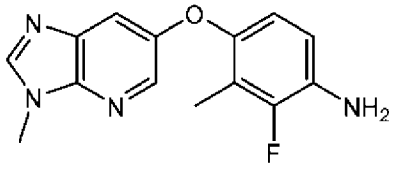
**2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺**

步驟A：向3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(2 g，13.42 mmol)及1,5-二氟-2-甲基-4-硝基苯(2.32 g，13.42 mmol)於DMSO (20 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (5.55 g)，且在室溫下攪拌4小時。反應完成後，將其用EtOAc稀釋，且用水、接著用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(1-2% MeOH/DCM)純化，得到6-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶以及另一區位異構物。$^1H$ NMR及LCMS顯示物質為兩種區位異構物之混合物。不經進一步純化即進行至下一步驟。呈膠狀物之(3 g，異構物混合物)。m/z (esi) M+1 = 303.0。

【0427】 步驟B：向6-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶以及另一區位異構物(6 g，19.86 mmol)於THF:$H_2O$ (4:1) (80 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn粉塵(12.9 g，198.67 mmol)及$NH_4Cl$ (10.62 g，198.67 mmol)，且將反應物在25℃下攪拌2小時。反應完成後，其經由Celite®床過濾，且用EtOAc洗滌Celite®。濾液之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠combiflash (0.5-1% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(3.9 g，2個步驟之產率72%)。藉由HMBC確認所要異構物之結構。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 6.7, 11.0 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 273.2。

【0428】

**中間體實例AF**




【0429】

**2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺**

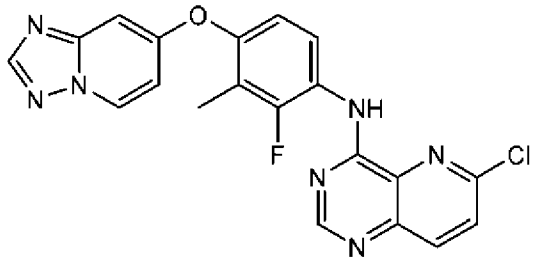
步驟A：向3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(7.7 g，51.68 mmol)及1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯(9.77 g，51.68 mmol)於DMSO (60 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (14.26 g，103.35 mmol)，且在室溫下攪拌16小時。完成後，反應混合物用EtOAc稀釋，用冷水、接著用鹽水洗滌。有機部分經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質，其藉由矽膠管柱層析(0-1% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之6-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-3-

甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(10 g，兩種區位異構物之混合物)。m/z (esi) M+1 = 302.8。

【0430】 步驟B：在0℃下向6-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(兩種區位異構物之混合物) (9.5 g，31.46 mmol)於THF:$H_2O$ (5:1) (120 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn (21.4 g，314.5 mmol)及$NH_4Cl$ (16.98 g，314.5 mmol)，且在室溫下攪拌2小時。完成後，反應混合物經由燒結漏斗過濾且用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液，且分離有機層且經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由製備型SFC (50% $CO_2$ + 50% (MEOH)，60 g/min)純化，得到呈固體狀之2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(1.5 g，2個步驟11%)。*m/z* (esi) M+1 = 273.1。(注意：藉由HMBC確認結構)

【0431】

**中間體實例AG**



【0432】

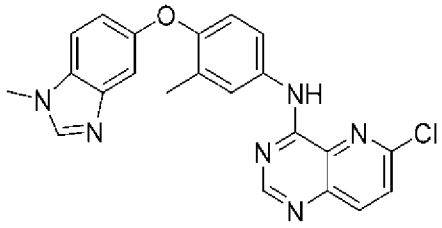
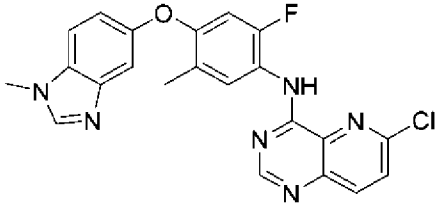
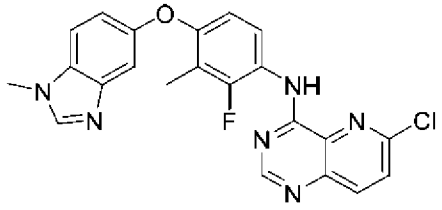
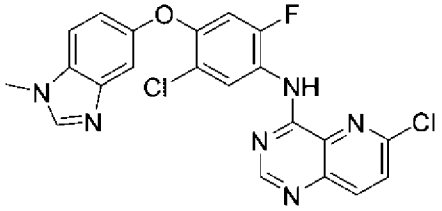
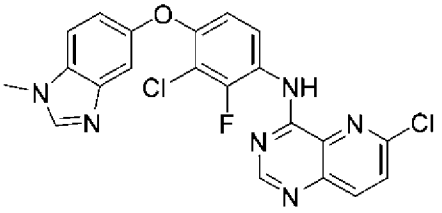
**N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺**

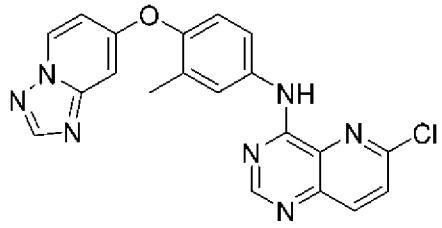
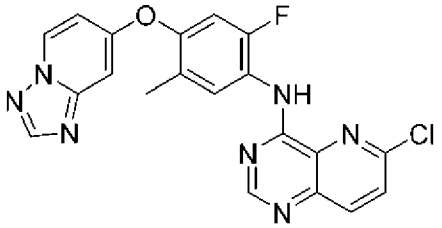
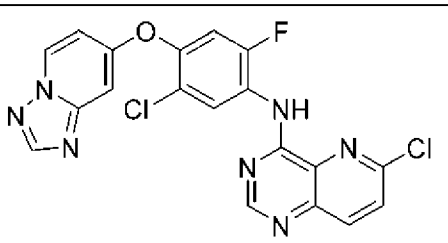
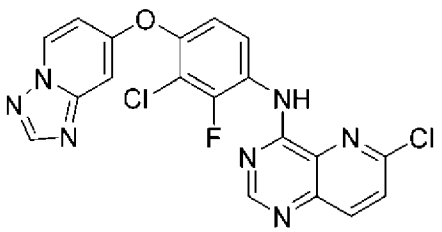
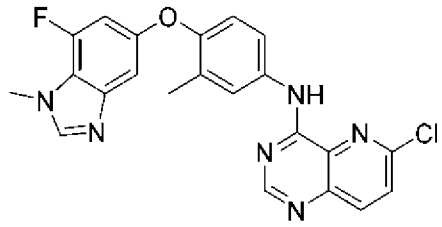
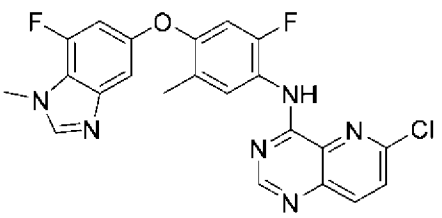
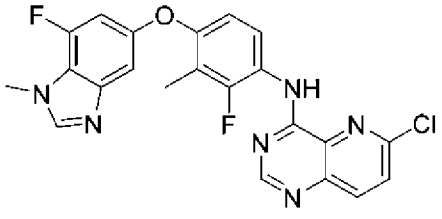
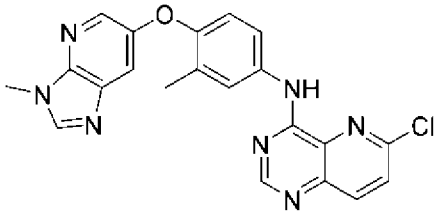
將4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺(0.302 g，1.17 mmol)及4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(257 mg，1.29 mmol)於IPA (11.7 mL)中之混合物加熱至70℃，將其攪拌4小時。接著將混合物冷卻至環境溫度，且用水及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋。藉由真空過濾分離所得固

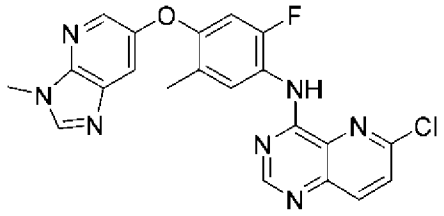
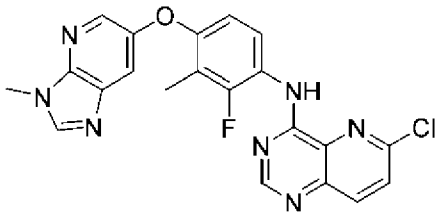
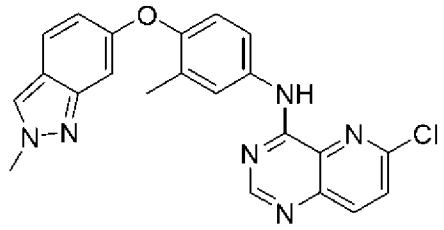
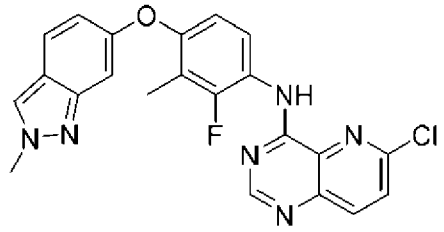
體。接著將固體溶解於$CH_2Cl_2$中，且經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(1-5% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈固體狀之所要產物(466 mg，94%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 422.1。

【0433】使用與中間體實例AG所採用之方法類似的方法，使用適當中間體來製備表1中之化合物。

表1

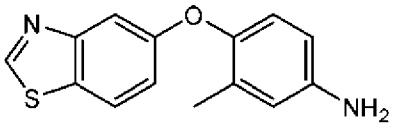
| 實例編號 | 結構 | 名稱 | LCMS $M^+1$ |
|---|---|---|---|
| AH |  | 6-氯-N-(3-甲 基-4-((1-甲 基-1H-苯 并[d]咪 唑-5-基)氧 基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 416.8 |
| AI |  | 6-氯-N-(2-氟-5-甲 基-4-((1-甲基-1H-苯 并[d]咪 唑-5-基)氧基)苯 基)吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-4-胺 | 435.2 |
| AJ |  | 6-氯-N-(2-氟-3-甲 基-4-((1-甲基-1H-苯 并[d]咪 唑-5-基)氧基)苯 基)吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-4-胺 | 434.7 |
| AK |  | 6-氯-N-(5-氯-2-氟-4-((1-甲 基-1H-苯 并[d]咪 唑-5-基)氧 基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 455.1 |
| AL |  | 6-氯-N-(3-氯-2-氟-4-((1-甲 基-1H-苯 并[d]咪 唑-5-基)氧 基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 455.1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| AM |  | N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 404.0 |
| AN |  | N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 422.0 |
| AO |  | N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 442.0 |
| AP |  | N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 442.1 |
| AQ |  | 6-氯-N-(4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 435.1 |
| AR |  | 6-氯-N-(2-氟-4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-5-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 453.1 |
| AS |  | 6-氯-N-(2-氟-4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 453.1 |
| AT |  | 6-氯-N-(3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 418.1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| AU |  | 6-氯-N-(2-氟-5-甲 基-4-((3-甲基-3H-咪 唑 并[4,5-b]吡 啶-6-基)氧 基)苯 基)吡 啶 并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 436.1 |
| AV |  | 6-氯-N-(2-氟-3-甲 基-4-((3-甲基-3H-咪 唑 并[4,5-b]吡 啶-6-基)氧 基)苯 基)吡 啶 并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 436.0 |
| AW |  | 6-氯-N-(3-甲 基-4-((2-甲 基-2H-吲 唑-6-基)氧 基)苯 基)吡 啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 417.0 |
| AX |  | 6-氯-N-(2-氟-3-甲 基-4-((2-甲基-2H-吲 唑-6-基)氧 基)苯 基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 | 435.2 |

【0434】

**中間體實例AY**



【0435】

**4-(苯并[*d*]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺**

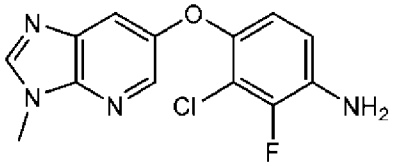
步驟A：向裝備有攪拌棒之250 mL圓底燒瓶中裝入1-氟-2-甲基-4-硝基苯(1.710 g，11 mmol)、苯并[d]噻唑-5-醇(2.000 g，13.23 mmol)、碳酸鉀(3.047 g，22 mmol)及DMSO (26 mL)。在環境溫度下攪拌2小時後，用水淬滅反應物。用EtOAc萃取反應混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮成固體。粗物質藉由矽膠層析(0至8% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之產物5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]

噻唑(2.7522 g，87%)。m/z (esi) M+1 = 287.1。

【0436】步驟B：向500 mL圓底燒瓶中裝入5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[d]噻唑(2.7522 g，9.6 mmol)、飽和氯化銨水溶液(2.7 mL)及THF (48 mL)。將反應混合物冷卻至0℃，且一次性添加鋅(6.285 g，96.1 mmol)。5分鐘後，自冰浴移出燒瓶，且在環境溫度下攪拌24小時。反應混合物經由GF/F濾紙過濾。用EtOAc洗滌過濾墊若干次。收集合併之有機層，且用水及鹽水洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮成稠油狀物。粗物質藉由矽膠層析(10至60% EtOAc/正庚烷)純化，得到4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺(1.7099 g，69%)。m/z (esi) M+1 = 257.1。

【0437】

**中間體實例AZ**




【0438】

**3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯胺**

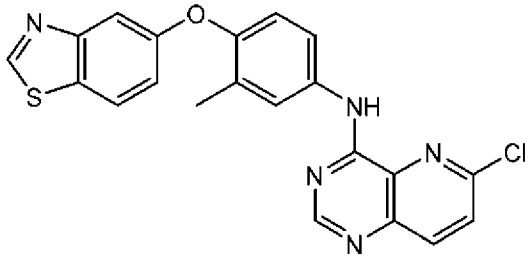
步驟A：向250 mL圓底燒瓶中裝入2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯(882 mg，4.56 mmol)、碳酸銫(2.97 g，9.12 mmol)及DMSO (23 mL)。一次性添加3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(0.680 g，4.56 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌17小時。藉由添加水(150 mL)來淬滅混合物。用EtOAc (50 mL)萃取混合物三次。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮成稠油狀物。粗物質藉由矽膠管柱層析(0至8% MeOH/DCM)純化，得到區位異構物6-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶及6-(2-氯-3-氟-6-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并

[4,5-b]吡啶之混合物(1.059 g，72%)。m/z (esi) M+1 = 323.1。

【0439】 步驟B：將來自步驟A之混合物(1.059 g)裝入250 mL燒瓶中。添加THF (16 mL)及飽和氯化銨水溶液(1 mL)。在環境溫度下一次性添加鋅(2.146 g，33 mmol)。攪拌17小時後，經由GF/F濾紙過濾反應混合物。用EtOAc洗滌過濾墊若干次。收集有機層，且用鹽水(25 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。粗物質進行矽膠層析(0至5% MeOH/EtOAc)。混合溶離份藉由第二輪矽膠層析(0至15% MeOH/EtOAc)進一步純化，得到產物3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(32.6 mg，3%)。m/z (esi) M+1 = 293.1。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 - 6.61 (m, 2H), 4.39 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

【0440】

**中間體實例BA**




【0441】

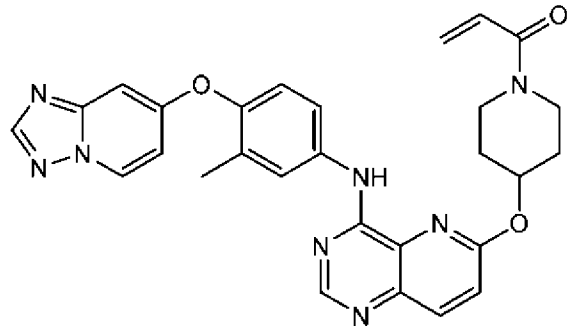
***N*-(4-(苯并[*d*]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺**

將4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯胺(449 mg，1.75 mmol)及4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(350 mg，1.75 mmol)於IPA (8.75 mL)中之混合物加熱至70℃，將其攪拌75分鐘。接著將混合物冷卻至環境溫度，且減壓移除揮發物。所得固體藉由矽膠層析(0至16% MeOH/DCM)純化，得到固體N-(4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺

(547 mg，74%)。m/z (APCI-正) M+1 = 420.1。

【0442】

**實例1**



【0443】

**1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(80 mg，0.33 mmol)於異丙醇(3.0 mL)中之經攪拌溶液中添加4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(93.45 mg，0.47 mmol)，且使反應混合物在85℃下回流1小時。完成後，將反應混合物蒸發至乾燥，得到粗產物。用正戊烷洗滌粗產物，得到呈固體狀之*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺，其不經進一步純化即用於下一步驟。*m/z* (esi) $M^+1$= 404.0。

【0444】步驟B：將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液) (57 mg，1.42 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(286.58 mg，1.42 mmol)於DMA (0.5 mL)中之經攪拌溶液中，且將反應混合物在$N_2$氛圍下在室溫下攪拌15分鐘。將*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(230 mg，0.57 mmol)添加至反應混合物中，且將反應混合物在120℃下攪拌3小時。反應完成後，將反應混合物溶解

於EtOAc中，且用冷水、接著用鹽水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，且粗產物藉由矽膠管柱層析(0-1% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，三個步驟之產率57%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 569.4。

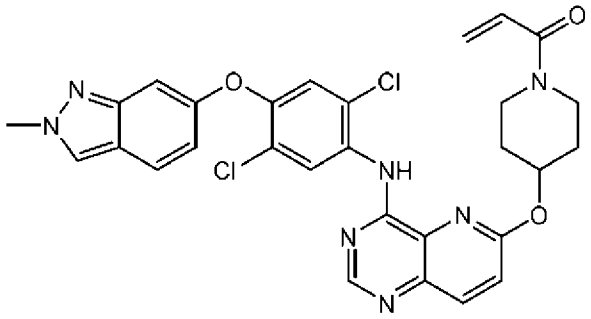
【0445】 步驟C：在0℃下將含HCl (4M)之1,4-二噁烷(2.5 mL)添加至4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.35 mmol)於DCM (2.5 mL)中之經攪拌溶液中。接著使反應混合物升溫至環境溫度，且攪拌1小時。將反應混合物減壓蒸發至乾燥，且用正戊烷洗滌，得到呈固體狀之*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟中。*m/z* (esi) $M^+1$-HCl = 469.4。

【0446】 步驟D：在0℃下將DIPEA (0.13 mL, 0.45 mmol)添加至*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(190 mg，0.38 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中，且攪拌反應混合物2分鐘。接著在0℃下將丙烯酸(0.03 mL，0.42 mmol)及$T_3P$ (50%於EtOAc中) (0.3 mL，0.45 mmol)添加至反應混合物，且將混合物在0℃下攪拌1小時。接著用水淬滅反應混合物。接著減壓蒸發，且粗產物藉由逆相製備型HPLC (20-95% ACN:$H_2O$ (20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈黏性固體狀之1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(19.95 mg，2個步驟之產率11%)。$^1H$ NMR (400 MHz,

$(CD_3)_2SO$) δ 9.51 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.6, 7.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.94-5.83 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.4 Hz, 1H), 4.10-3.78 (m, 2H), 3.70-3.43 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$ = 523.2。

【0447】

**實例2**



【0448】

**1-(4-((4-((2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在室溫下將1,4-二氯-2-氟-5-硝基苯(282.4 mg，1.35 mmol)及$K_2CO_3$ (559.5 mg，4.05 mmol)添加至2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(200 mg，1.35 mmol)於THF (3 mL)及DMSO (1.5 mL)中之經攪拌溶液中，接著使其升溫至80℃，將其攪拌16小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之6-(2,5-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(410 mg，90%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 337.8。

【0449】 步驟B：在室溫下將$NH_4Cl$ (666.8 mg，12.46 mmol)添加至6-(2,5-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(420 mg，1.25 mmol)於THF:$H_2O$ (5:1) (10 mL)中之經攪拌溶液中。添加Zn粉塵(815.1 mg，12.46 mmol)，且將混合物在相同溫度下攪拌15分鐘。完成後，反應混合物經由Celite®床過濾，且減壓濃縮濾液。將粗殘餘物溶解於水及$CH_2Cl_2$中，且用$CH_2Cl_2$萃取混合物。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到呈固體狀之粗物質2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(335 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。*m/z* (esi) M+1 = 308.0。

【0450】 步驟C：將2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(45 mg，0.15 mmol)及4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(40.84 mg，0.21 mmol)於異丙醇(1 mL)中之經攪拌溶液加熱至80℃，且攪拌1小時。減壓蒸發溶劑，且粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(60 mg，87%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 292.0。

【0451】 步驟D：在0℃下將NaH (於礦物油中之60%分散液) (20.39 mg，0.53 mmol)添加至6-氯-*N*-(2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg，0.21 mmol)及4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(85.53 mg，0.43 mmol)於DMA (2 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物在0℃下攪拌10分鐘，接著在130℃下攪拌16小時。將混合物冷卻至環境溫度，用EtOAc稀釋，且用水洗滌。有機部分經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(0-5% MeOH/DCM)純化，得到呈黏性物質之4-((4-((2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)

苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(90 mg，66%產率)。*m/z* (esi) $M^{-}1$ = 649.4。

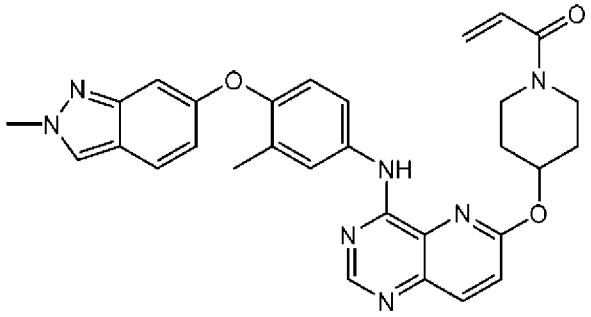
【0452】 步驟E：在0℃下將含HCl (4N)之1,4-二噁烷(2 mL)添加至4-((4-((2,5-二氯-4-((2-甲基-2H-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(90 mg，0.14 mmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中，且攪拌2小時。減壓蒸發溶劑，得到粗產物*N*-(2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟中。*m/z* (esi) $M^{+}1$-HCl = 549.0。

【0453】 步驟F：在0℃下將DIPEA (0.05 mL，0.28 mmol)添加至*N*-(2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(81 mg，0.14 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加丙烯酸(0.011 mL，0.16 mmol)及$T_3P$ (50%於EtOAc中)(0.1 mL，0.17 mmol)。將混合物在相同溫度下攪拌1小時。接著用EtOAc稀釋且用水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物，其藉由逆相製備型HPLC (40-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((2,5-二氯-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(8 mg，2個步驟10%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.51 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.11 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H),

3.41-3.35 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$ = 590.1。

【0454】

**實例3**



【0455】

**1-(4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(154 mg，0.77 mmol)添加至3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(150 mg，0.59 mmol)於異丙醇(5 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在80℃下攪拌1小時。將反應混合物減壓濃縮，且粗產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(230 mg，92%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 417.0。

【0456】 步驟B：將NaH (60 wt%於石蠟中) (40 mg，0.96 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(193 mg，0.96 mmol)於DMA (5 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加6-氯-*N*-(3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(200 mg，0.48 mmol)，且將混合物在130℃下攪拌16小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗

產物藉由矽膠管柱層析(2% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(130 mg，46%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 582.0。

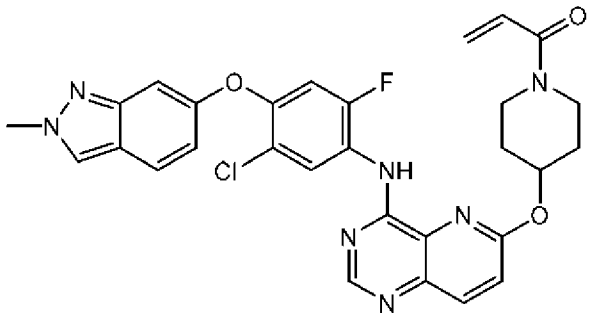
【0457】 步驟C：在0℃下將含HCl (4M)之1,4-二噁烷(3 mL)添加至4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(120 mg，0.20 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在室溫下攪拌1小時。接著將反應混合物濃縮至乾燥，且粗產物用$Et_2O$濕磨，得到呈固體狀之*N*-(3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(105 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+1$-HCl = 482.0。

【0458】 步驟D：在0℃下將DIPEA (0.33 mL，1.80 mmol)添加至*N*-(3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(100 mg，0.18 mmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加含丙烯醯氯(16 mg，0.18 mmol)之DCM (0.2 mL)，且將混合物在0℃下攪拌1小時。反應混合物用冰淬滅且減壓濃縮。粗產物藉由逆相製備型HPLC (30-75% ACN:水(20 mM碳酸氫銨)，16 mL/min)純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30 mg，2個步驟之產率31%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.12

(dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.82 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.03 - 3.79 (m, 2H), 3.68 - 3.41 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$= 536.3。

【0459】

**實例4**



【0460】

**1-(4-((4-((5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將1-氯-2,4-二氟-5-硝基苯(652 mg，3.37 mmol)及$K_2CO_3$(933 mg，6.74 mmol)添加至2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(500 mg，3.37 mmol)於DMSO (15 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物加熱至80℃並攪拌1小時。添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(50% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀的兩種異構物6-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑及6-(4-氯-5-氟-2-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑之混合物(600 mg)，其直接用於下一步驟中。*m/z* (esi) $M^+1$ = 322。

【0461】 步驟B：在0℃下將氯化銨(711 mg，11 mmol)及Zn粉(608 mg，11 mmol)添加至6-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑及6-(4-氯-5-氟-2-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(350 mg，1.08 mmol)於兩相溶劑

THF/水(3:1)中之混合物中。接著將反應混合物在室溫下攪拌1小時。混合物經由Celite®過濾且用DCM洗滌，且減壓濃縮濾液，得到粗殘餘物。將殘餘物溶解於DCM中且用水洗滌。有機層用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且過濾。減壓蒸發溶劑。粗產物藉由製備型HPLC (SFC) (NP)純化，得到呈固體狀之所要化合物5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(120 mg，38%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 291.8。

【0462】 步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(75 mg，0.4 mmol)添加至5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(100 mg，0.34 mmol)於IPA (4 mL)中之經攪拌溶液中，且將反應混合物在80℃下加熱1小時。接著蒸發溶劑，且粗混合物經由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(130 mg，83%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 455.1。

【0463】 步驟D：將*t-BuOK* (220 mg，1.97 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(442 mg，2.2 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中，且攪拌30分鐘。添加6-氯-*N*-(5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg，0.22 mmol)，且將混合物加熱至100℃並攪拌1.5小時。混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾，且減壓蒸發溶劑。粗產物藉由矽膠管柱層析(90% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之4-((4-((5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(85 mg，62%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 620.3。

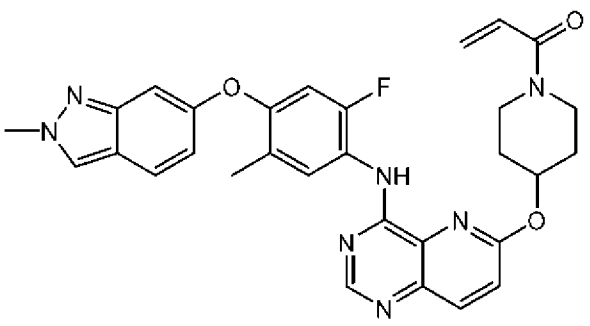
【0464】 步驟E：在0℃下將含HCl (4M)之1,4-二噁烷(3 mL)添加至4-((4-((5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-

*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(60.0 mg，0.09 mmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中，且接著使混合物升溫至室溫並攪拌1小時。濃縮反應混合物，且粗固體用$Et_2O$濕磨，得到呈固體狀之*N*-(5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(70 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+$1-HCl = 520.4。

【0465】 步驟F：在0℃下將DIPEA (0.2 mL，1.44 mmol)添加至*N*-(5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(80 mg，0.144 mmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加丙烯醯氯(13 mg，0.144 mmol)，且將混合物在0℃下攪拌3小時。濃縮反應混合物，且粗產物藉由逆相製備型HPLC (30-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨)，16 mL/min)純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((5-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(20 mg，20%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.44 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.74-5.60 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08-3.87 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+$1 = 574.1。

【0466】

**實例5**



【0467】

**1-(4-((4-((2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將$K_2CO_3$ (431 mg，3.12 mmol)添加至1,5-二氟-2-甲基-4-硝基苯(180.0 mg，1.04 mmol)、2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(154.03 mg，1.04 mmol)於DMSO (2 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。混合物用EtOAc稀釋，用水、接著用鹽水洗滌，隨後濃縮。將粗產物與另一批藉由相同方法獲得之粗產物(60 mg化合物1,5-二氟-2-甲基-4-硝基苯)混合，且藉由矽膠管柱層析(50-55% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之6-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(347 mg，83%產率)。分離之化合物含有兩種可能的異構物。*m/z* (esi) $M^+1$ = 302.2。

【0468】 步驟B：在0℃下將Zn粉塵(577.44 mg，8.83 mmol)添加至6-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(以及另一異構物) (266.0 mg，0.883 mmol)於THF (3 mL)及水(0.6 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加$NH_4Cl$ (472.37 mg，8.829 mmol)。接著將混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物經由Celite®墊過濾，且減壓濃縮濾液，得到粗產物，將其與另一批料(50 mg化合物6-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2H-吲唑)混合。合併之物質藉由製備型HPLC SFC (Chiralpak IG (250×21 mm) 5 μ 55% $CO_2$ + 45% (含0.3%異丙胺之甲醇)，25 g/min，ABPR：110巴，溫

度：35℃)純化，得到呈半固體狀之所要異構物2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(210 mg，69%產率)。藉由HMBC確認化合物之結構。*m/z* (esi) $M^+1$ = 272.4。

【0469】 步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(119.44 mg，0.597 mmol)添加至2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(162 mg，0.597 mmol)於IPA (3 mL)中之經攪拌溶液中，且接著將混合物在90℃下攪拌1小時。濃縮反應混合物，且粗產物藉由矽膠管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈半固體狀之6-氯-*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(258 mg，99%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$= 435.2。

【0470】 步驟D：在惰性氛圍下在0℃下將NaH (60%於礦物油中，24 mg，0.575 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(115.71 mg，0.575 mmol)於DMA (1 mL)中之經攪拌溶液中。使混合物升溫至環境溫度，且攪拌15分鐘。將6-氯-*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(100.0 mg，0.23 mmol)添加至溶液中，且將反應混合物在140℃下攪拌5小時。將反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。混合物用水、接著用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且減壓濃縮，得到粗產物。粗物質藉由矽膠管柱層析(2-3% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之4-((4-((2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(110 mg，80%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$= 600.2。

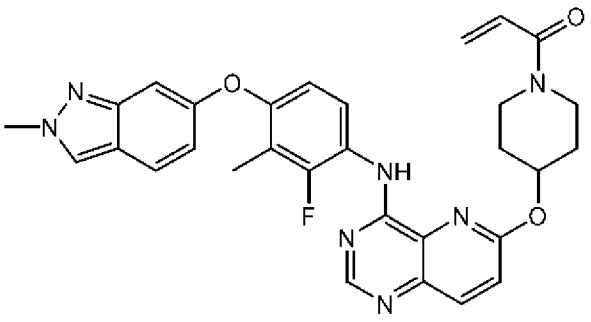
【0471】 步驟E：在0℃下將含HCl (4M)之1,4-二噁烷(3 mL)添加至4-((4-((2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并

[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(110.0 mg，0.184 mmol)於DCM (3 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在0℃下攪拌1小時。減壓濃縮混合物，得到呈固體狀之*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(91 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。*m/z* (esi) $M^+1$ = 500.4。

【0472】 步驟F：在0℃下將DIPEA (0.08 mL，0.48 mmol)添加至*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(80.0 mg，0.16 mmol)及丙烯酸(12.69 mg，0.176 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加$T_3P$ (50%於EtOAc中) (0.06 mL，0.192 mmol)，且攪拌混合物1小時。混合物接著用EtOAc稀釋，且用水、接著用鹽水洗滌。混合物經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物，將其與另一批料(90 mg化合物*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽)混合，且合併之物質藉由逆相製備型HPLC (20-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨)，16 mL/min)純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(25 mg，2個步驟之產率11%)。$^1H$ NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.8, 10.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$ = 554.2。

【0473】

**實例6**



【0474】

**1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將$K_2CO_3$ (839.2 mg，6.08 mmol)添加至2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(300 mg，2.03 mmol)於DMSO (4 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯(346.62 mg，2.03 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。接著減壓濃縮混合物，且用EtOAc稀釋粗反應混合物。有機相用水及鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(40-55% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之6-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(520 mg，兩種異構化合物之混合物)。*m/z* (esi) $M^+1$= 302.2。

【0475】 步驟B：在0℃下將Zn粉(1130 mg，17.28 mmol)添加至6-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(520 mg，1.73 mmol)於THF (7.5 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加含$NH_4Cl$ (924 mg，17.3 mmol)之水(1.5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。過濾反應混合物且減壓濃縮，得到粗產物。粗產物用EtOAc稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層接著經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物，將其與另一批料

(批量310 mg之6-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑)混合。合併之物質藉由製備型HPLC (SFC) (含0.3%異丙胺之MeOH)純化，得到呈固體狀之所要異構物2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(180 mg，兩個步驟27%)以及另一非所要異構物(520 mg)。*m/z* (esi) $M^+1$= 272.0。藉由HMBC NMR確認所要化合物之結構。

【0476】 步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(97 mg，0.48 mmol)添加至2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(110 mg，0.405 mmol)於IPA (2 mL)中之經攪拌溶液中，且使反應混合物在80℃下回流1小時。將反應混合物蒸發至乾燥，得到粗產物，用戊烷洗滌，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(210 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。*m/z* (esi) $M^+1$= 435.2。

【0477】 步驟D：在Ar氛圍下在室溫下將NaH (於礦物油中之60%分散液) (24 mg，0.58 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.23 mmol)於DMA (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌15分鐘。將6-氯-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺添加至溶液中，且將混合物在140℃下攪拌5小時。反應混合物用EtOAc稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化，得到呈黏性固體狀之4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(135 mg，兩個步驟83%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 600.4。

【0478】 步驟E：在0℃下將含HCl (4M)之1,4-二噁烷(3.0 mL)添加

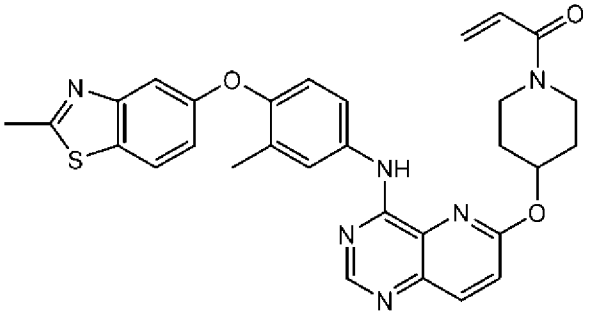
至4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(270 mg，0.45 mmol)於DCM (3.0 mL)中之經攪拌溶液中。接著將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物濃縮至乾燥，且用戊烷洗滌固體，得到呈固體狀之*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(230 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。*m/z* (esi) $M^+$1-HCl = 500.2。

【0479】 步驟F：在0℃下將DIPEA (0.1 mL，0.6 mmol)添加至*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(160 mg，0.3 mmol)於DMF (1.4 mL)中之經攪拌溶液中，且攪拌反應混合物2分鐘。接著在0℃下將丙烯酸(0.02 mL，0.33 mmol)及$T_3P$ (50%於EtOAc中) (0.2 mL，0.36 mmol)添加至反應混合物中，且在0℃下攪拌2小時。用一滴水淬滅反應物，且將反應混合物蒸發至乾燥，得到粗產物，將其與另一批料(批量50.0 mg之*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽)混合。合併之物質藉由逆相製備型HPLC (10-90% ACN:水(50 μL TFA))純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(15 mg，2個步驟之產率10%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.51 (s, 1H), 8.22-8.11 (m, 2H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96-6.77 (m, 5H), 6.22 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 2.0, 10.6 Hz, 1H), 5.67 (dt, J = 4.0, 7.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.11-3.93 (m, 2H), 3.66 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.28-2.11 (m,

4H), 2.00-1.81 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$= 554.2。

【0480】

**實例7**



【0481】

**1-(4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將1-氟-2-甲基-4-硝基苯(282 mg，1.82 mmol)及$K_2CO_3$(502.4 mg，3.67 mmol)添加至2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-醇(300 mg，1.82 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中。將混合物在40℃下加熱3小時。完成後，添加水，且用EtOAc萃取混合物。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(30-40% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[*d*]噻唑(500 mg，90%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 300.9。

【0482】步驟B：在室溫下將氯化銨(446 mg，8.33 mmol)及Fe粉(930.6 mg，1.7 mmol)添加至2-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)苯并[*d*]噻唑(500 mg，1.7 mmol)於甲醇/水混合物(1:1；6 mL)中之經攪拌溶液中。使反應混合物在80℃下回流2小時。完成後，反應混合物經由Celite®墊過濾，用DCM洗滌且減壓濃縮，得到粗殘餘物，將其用水稀釋且用DCM萃取。有機相用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，且過濾。減壓蒸發溶劑，

得到呈固體狀之3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯胺(410 mg，90%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 271.3。

【0483】步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(97.25 mg，0.48 mmol)添加至3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯胺(120 mg，0.444 mmol)於IPA (4 mL)中之經攪拌溶液中，且將反應混合物在80℃下加熱2小時。減壓蒸發反應溶劑，且粗物質藉由矽膠管柱層析(0-1% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(84 mg，43%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$= 433.7。

【0484】步驟D：將NaH (37 mg，0.92 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(747.28 mg，3.69 mmol)於DMA (5 mL)中之溶液中，且攪拌混合物30分鐘。添加6-氯-*N*-(3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(200 mg，0.462 mmol)，且在120℃下加熱16小時。反應完成後，添加水。用EtOAc萃取混合物。有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾且減壓蒸發。粗產物藉由層析經由矽膠管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，54%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 598.9。

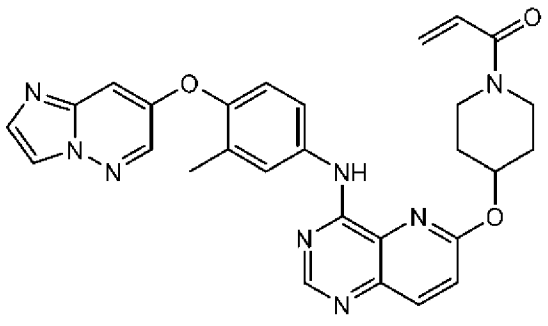
【0485】步驟E：在0℃下將含4M HCl之二噁烷(5 mL)添加至4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(150.0 mg，0.24 mmol)於DCM (3 mL)中之經攪拌溶液中，且攪拌1小時。濃縮反應混合物且用醚濕磨，得到呈固體狀之粗物質*N*-(3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-

4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(140 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+1$-HCl = 498.9。

【0486】 步驟F：在0℃下將丙烯醯氯(20.33 mg，0.225 mmol)添加至*N*-(3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(120 mg，0.24 mmol)於DCM (2 mL)及DIPEA (0.41 mL，2.24 mmol)中之經攪拌溶液中，且攪拌3小時。濃縮反應混合物，且粗物質藉由製備型HPLC (20-80% ACN:$H_2O$ (20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(15.17 mg，2個步驟12%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.46 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 2H), 3.70 - 3.40 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$ = 553.20。

【0487】

**實例8**



【0488】

**1-(4-((4-((4-(咪唑并[1,2-b]嗒咿-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將$K_2CO_3$ (612.74 mg，4.44 mmol)添加至咪唑并[1,2-*b*]嗒咿-7-醇(400 mg，2.96 mmol)及1-氟-2-甲基-4-硝基苯(505.12 mg，3.25 mmol)於DMSO (4 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在80℃下攪拌4小時。反應混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層經乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-5% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咿(500 mg，62%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 270.6。

【0489】步驟B：向7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-*b*]嗒咿(500 mg，1.85 mmol)於MeOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加10% Pd/C (50%濕潤；250 mg)，且在$H_2$氛圍下攪拌2小時。反應混合物經由Celite®墊過濾且用10% MeOH-DCM洗滌。濃縮濾液，得到呈固體狀之4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咿-7-基氧基)-3-甲基苯胺(400 mg，90%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 241.2。

【0490】步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(182 mg，0.91 mmol)添加至4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咿-7-基氧基)-3-甲基苯胺(200 mg，0.83 mmol)於IPA (4 mL)中之經攪拌溶液中，且在80℃下攪拌1小時。將反應混合物減壓濃縮且用戊烷及醚濕磨，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咿-7-基氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(320 mg，95%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 404.0。

【0491】步驟D：將NaH (60重量%於石蠟中；60 mg，1.55 mol)添

加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(311 mg，1.55 mmol)於DMA (3 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加6-氯-*N*-(4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咔-7-基氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(250 mg，0.62 mol)，且將混合物在微波中加熱至130℃後保持1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，且用水稀釋。用EtOAc萃取混合物，且合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-1% MeOH-DCM)純化，得到呈膠質固體狀之4-((4-((4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咔-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(90 mg，21%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 569.2。

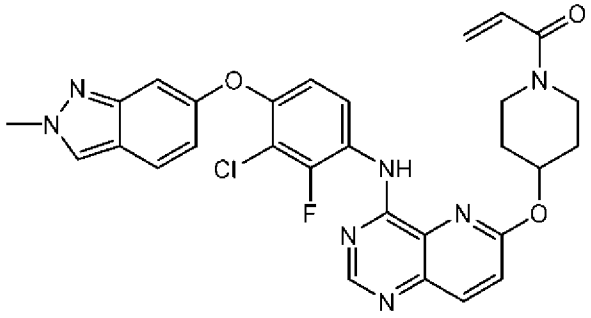
【0492】 步驟E：在0℃下將二噁烷-HCl (4M；1 mL)添加至4-((4-((4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咔-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(90 mg，1.58 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中，且攪拌混合物1小時。完成後，濃縮反應混合物。粗物質用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化且用10% MeOH-DCM萃取。合併之有機層經乾燥，過濾，濃縮，接著藉由胺矽膠管柱層析(0-5% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之*N*-(4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咔-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(50 mg，67%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 469.1。

【0493】 步驟F：在0℃下將含丙烯醯氯(10 mg，0.11 mmol)之DCM (1 mL)添加至*N*-(4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咔-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(50 mg，0.09 mmol)於DCM (2 mL)及DIPEA (0.04 mL，0.24 mmol)中之經攪拌溶液中，且攪拌1小時。用冰淬滅反應混合物且濃縮。粗產物藉由逆相製備型HPLC (5-95% ACN:$H_2O$ (0.1% $NH_4HCO_3$))純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒

咁-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7 mg，13%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.49 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.96 - 5.82 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.78 (m, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$= 523.1。

【0494】

**實例9**



【0495】

**1-(4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯(652.03 mg，3.38 mmol)及$K_2CO_3$(699.32 mg，5.07 mmol)添加至2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(500 mg，3.38 mmol)於DMSO (4.0 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在80℃下攪拌4小時。反應混合物接著用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-1% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之6-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(750

mg，兩種異構物之混合物)。*m/z* (esi) M+1 = 322.2。

【0496】 步驟B：將Zn粉(3.26 g，49.84 mmol)及$NH_4Cl$ (2.67 g，49.84 mmol)添加至6-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(以及另一異構物；1.6 g，5.0 mmol)於THF (15 mL)及$H_2O$ (3 mL)中之溶液中。將反應物在室溫下攪拌2小時。反應混合物經由燒結漏斗過濾且用EtOAc洗滌。分離濾液層，且有機相經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由SFC (C Amylose A (250x30 mm) 5 μ，120巴，35℃，50% $CO_2$ + 50% (含0.3%異丙胺之MeOH))純化，得到呈固體狀之3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(350 mg，24%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 292.1。藉由HMBC確認所要異構物之結構。

【0497】 步驟C：將三級丁醇鉀(153 mg，1.3 mmol)添加至3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(200 mg，0.68 mmol)及4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(150 mg，0.75 mmol)於DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中，且在80℃下攪拌2小時。反應混合物用水淬滅且用EtOAc萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析使用(0-2% MeOH-DCM)純化，得到呈半固體狀之6-氯-*N*-(3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(280 mg，45%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 455.0。

【0498】 步驟D：在0℃下將NaH (60重量%於石蠟中；22 mg，0.54 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(100 mg，0.22 mmol)於DMA (1.5 mL)中之經攪拌溶液中，且攪拌混合物30分鐘。接著將6-氯-*N*-(3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺 (132 mg, 0.65 mmol)添加至反應混合物中，將其在60℃下攪拌16小時。反應混

合物用水淬滅且用EtOAc萃取。合併之有機層用冰冷的水洗滌且經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-1% MeOH-DCM)純化，得到呈半固體狀之4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(130 mg，80%產率)。*m/z* (esi) M+1 = 620.2。

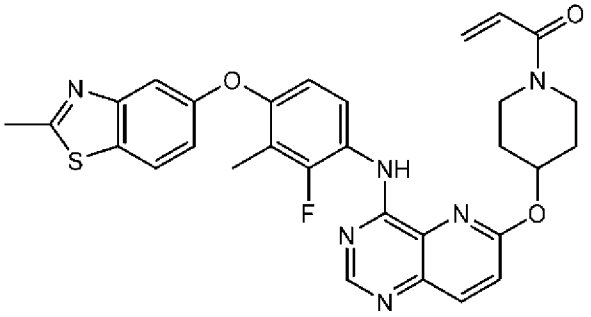
【0499】步驟E：將含4N HCl之1,4-二噁烷(1.5 mL)添加至4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(45 mg，0.07 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中，且在室溫下攪拌1小時。濃縮反應混合物。粗物質用二乙醚濕磨，得到固體化合物，其藉由真空過濾分離，接著真空乾燥，得到呈固體狀之*N*-(3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(45 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 520.0。

【0500】步驟F：將含丙烯醯氯(11 mg，0.12 mmol)之DCM (1 mL)添加至*N*-(3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(70 mg，0.12 mmol)於DCM (1 mL)及DIPEA (0.3 mL，1.3 mmol)中之0℃經攪拌溶液中，且攪拌30分鐘。反應混合物用水淬滅且用10% MeOH-DCM萃取。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由逆相製備型HPLC (20-95% ACN:$H_2O$ (20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈白色固體狀之1-(4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(12 mg，2個步驟產率15%)。$^1H$ NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.54 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d,

J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.1, 21.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.6, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.7, 10.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.07 - 3.86 (m, 2H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 2H)；*m/z* (esi) M+1 = 574.2。

【0501】

**實例10**



【0502】

**1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將$K_2CO_3$ (5 g，36.36 mmol)及1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯(2.3 g，13.33 mmol)添加至2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-醇(2.0 g，12.21 mmol)於DMSO (10 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物在環境溫度下攪拌16小時。反應混合物用EtOAc稀釋，隨後用冷水、接著用冷鹽水溶液洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(10-20% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀的包括5-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基苯并[*d*]噻唑之兩種異構物之混合物(3.3 g，兩種異構物之混合物)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 319。

【0503】步驟B：將$NH_4Cl$ (5.89 g，110.06 mmol)及Zn粉塵(7.2

g，110.06 mmol)添加至5-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基苯并[*d*]噻唑之兩種異構物(3.5 g，11.01 mmol)於THF:$H_2O$ (5:1，36 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在0℃下攪拌1小時。反應物接著經由Celite®床過濾且用EtOAc洗滌。濃縮濾液，接著用水稀釋且用EtOAc萃取。濃縮合併之有機相，得到呈固體狀之異構物混合物(3 g)。兩種異構物藉由製備型SFC (50% $CO_2$ + 50% MeOH，25 g/min)分離，得到呈固體狀之所要產物2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯胺(520 mg，產率15%，2個步驟)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 289.0。藉由HMBC確認所要異構物之結構。

【0504】 步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(114 mg，0.6 mmol)添加至2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯胺(150 mg，0.52 mmol)於IPA (3.0 mL)中之溶液中。將混合物加熱至90℃，將其攪拌1小時。接著將反應混合物蒸發至乾燥，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(30-50% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(190 mg，82%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 452.0。

【0505】 步驟D：將*t*-BuOK (75 mg，0.67 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(155 mg，0.78 mmol)於THF (2 mL)中之經攪拌溶液中，且在室溫下攪拌30分鐘。添加6-氯-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(50 mg，0.11 mmol)，且將混合物加熱至100℃，將其攪拌16小時。將反應物冷卻至環境溫度，且用水稀釋。用5% MeOH-DCM萃取反應物，且用鹽水洗滌合併之萃取物。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)

哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 617.2。

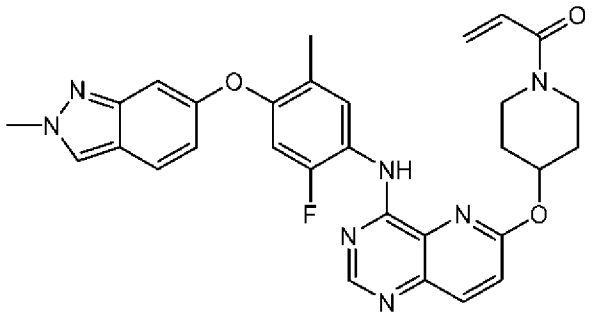
【0506】 步驟-E：將含HCl (4M)之1,4-二噁烷(3.0 mL)添加至4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.33 mmol)於DCM (3.0 mL)中之0℃經攪拌溶液中，且攪拌1小時。接著濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於5% MeOH-DCM中，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。有機相經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(10-15% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(60 mg，2個步驟之產率40%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 517.0。

【0507】 步驟F：將丙烯醯氯(18 mg，0.20 mmol)添加至*N*-(2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(105 mg，0.20 mmol)於DCM (2 mL)及DIPEA (0.1 mL，0.4 mmol)中之經攪拌溶液中，且將混合物在0℃下攪拌1小時。接著用冰淬滅反應物，且將混合物濃縮至乾燥。粗產物藉由製備型HPLC (20-95% ACN:$H_2O$ (20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(37 mg，32%產率)。$^1H$ NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.3, 10.6 Hz, 2H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.80 - 1.61

(m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$ = 571.5。

【0508】

**實例11**



【0509】

**1-(4-((4-((2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將$K_2CO_3$ (431 mg，3.12 mmol)添加至1,5-二氟-2-甲基-4-硝基苯(180.0 mg，1.04 mmol)及2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(154.03 mg，1.04 mmol)於DMSO (2 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。混合物接著用EtOAc稀釋，且用水、接著用鹽水洗滌。接著濃縮有機相，得到粗產物，將其與另一批粗物質合併(450 mg合併之粗物質)。粗產物藉由矽膠管柱層析(50-55% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之6-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(347 mg)。分離之化合物含有兩種可能的異構物。*m/z* (esi) $M^+1$ = 302.2。

【0510】 步驟B：在0℃下將Zn粉塵(577.44 mg，8.83 mmol)添加至6-(5-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(以及另一異構物；266.0 mg，0.883 mmol)於THF (3 mL)及水(0.6 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加$NH_4Cl$ (472.37 mg，8.829 mmol)，且攪拌1小時。反應混合物經由Celite®墊過濾，且減壓濃縮濾液。將粗產物與另一批粗物質(另外50 mg

粗物質)混合，且合併之批料藉由製備型HPLC SFC (Chiralpak IG (250×21 mm) 5 μ 55% $CO_2$ + 45% (含0.3%異丙胺之甲醇)，25 g/min，ABPR：110巴，溫度：35℃)純化，得到呈半固體狀之所要異構物2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(210 mg，69%產率)。藉由HMBC確認化合物之結構。*m/z* (esi) $M^+1$ = 272.4。

【0511】步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(119.44 mg，0.597 mmol)添加至2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(162 mg，0.597 mmol)於IPA (3 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在90℃下攪拌1小時。接著濃縮反應混合物，且粗物質藉由矽膠管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈半固體狀之6-氯-*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(258 mg，99%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$= 435.2。

【0512】步驟D：在惰性氛圍下在0℃下將NaH (60%於礦物油中，24 mg，0.575 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(115.71 mg，0.575 mmol)於DMA (1 mL)中之經攪拌溶液中，接著在室溫下攪拌15分鐘。將6-氯-*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg，0.23 mmol)添加至溶液中，且使混合物升溫至140℃，將其攪拌5小時。將混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。混合物用水、接著用鹽水洗滌，隨後經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(2-3% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之4-{[4-({2-氟-5-甲基-4-[(2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基]苯基}胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基]氧基}哌啶-1-甲酸三級丁酯(110 mg，80%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$= 600.2。

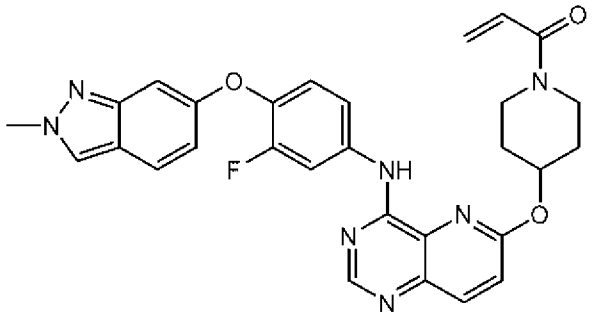
【0513】 步驟E：將含HCl (4M)之1,4-二噁烷(3 mL)添加至4-((4-((2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(110.0 mg，0.184 mmol)於DCM (3 mL)中之0℃經攪拌溶液中，且在0℃下攪拌1小時。減壓濃縮混合物，且其不經進一步純化即用於下一步驟中，得到呈固體狀之*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(91 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 500.4。

【0514】 步驟F：在0℃下將DIPEA (0.08 mL，0.48 mmol)添加至*N*-(2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(80.0 mg，0.16 mmol)及丙烯酸(12.69 mg，0.176 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中，接著添加T3P (50%於EtOAc中；0.06 mL，0.192 mmol)，且在0℃下攪拌1小時。將混合物溶解於EtOAc中，且用水、接著用鹽水洗滌，且經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。將粗產物與另一批物質混合(添加另外90 mg)，且合併之物質藉由逆相製備型HPLC (20-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨)，16 mL/min)純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((2-氟-5-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(25 mg，2個步驟之產率11%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.8, 10.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H)；

*m/z* (esi) $M^+1$ = 554.2。

【0515】

**實例12**



【0516】

**1-(4-((4-((3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將1,2-二氟-4-硝基苯(430 mg，2.7 mmol)及$K_2CO_3$ (746 mg，5.4 mmol)添加至2-甲基-2*H*-吲唑-6-醇(400 mg，2.7 mmol)於DMSO (15 mL)中之經攪拌溶液中，且使反應混合物升溫至40℃，將其攪拌1小時。冷卻至環境溫度後，添加水，且用乙酸乙酯(3×)萃取混合物。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析(溶離劑：50% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之6-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(550 mg，70%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 288.0。

【0517】步驟B：在室溫下將氯化銨(205 mg，3.82 mmol)及Fe粉(1.07 g，0.35 mmol)添加至6-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲基-2*H*-吲唑(550 mg，1.9 mmol)於甲醇/水混合物(1:1)中之溶液中，且使反應混合物在80℃下回流2小時。接著將反應混合物冷卻至環境溫度，經由Celite®過濾，且用二氯甲烷洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗殘餘物，將其用水稀釋且用二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，

過濾且減壓濃縮，得到呈固體狀之3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(450 mg，90%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 258.1。

【0518】 步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(103 mg，0.5 mmol)添加至3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯胺(120 mg，0.46 mmol)於IPA (4 mL)中之經攪拌溶液中，且將反應混合物加熱至80℃，將其攪拌1小時。將混合物冷卻至環境溫度。蒸發溶劑，且粗物質藉由矽膠(100-200)急驟管柱層析(溶離劑：1% MeOH-二氯甲烷)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(180 mg，90%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 421.0。

【0519】 步驟D：將*t*-BuOK (240 mg，2.14 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(478 mg，2.37 mmol)於DMSO (2 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌30分鐘。添加6-氯-*N*-(3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg，0.23 mmol)，且將反應物在100℃下加熱1小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓蒸發。粗產物藉由矽膠急驟管柱層析(溶離劑：70% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之4-((4-((3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，50%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 586.1。

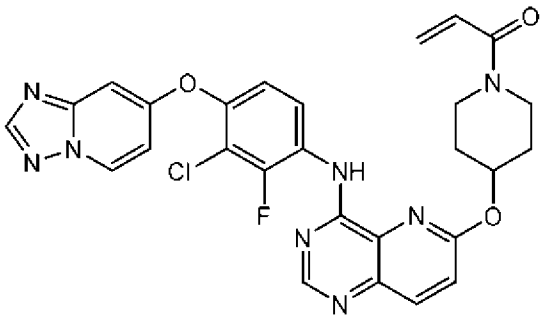
【0520】 步驟E：在0℃下將含HCl (4M)之二噁烷(4 mL)添加至4-((4-((3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(70.0 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之經攪拌溶液中，且攪拌1小時。濃縮反應混合物，且粗殘餘物用二乙

醚濕磨，得到呈粗固體狀之*N*-(3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺HCl鹽(72 mg)。*m/z* (esi) $M^+$1-HCl = 485.9。

【0521】 步驟F：在0℃下將丙烯醯氯(12.5 mg，0.13 mmol)添加至*N*-(3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺HCl鹽(72.0 mg，0.138 mmol)於二氯甲烷(2 mL)及DIPEA (0.25 mL，1.38 mmol)中之經攪拌溶液中，將其攪拌3小時。濃縮反應混合物，且粗產物藉由逆相製備型HPLC (30-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨)，流動速率16 mL/min)純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((3-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(18 mg，24%，2個步驟)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.7, 22.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 3H), 6.12 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.95 - 5.82 (m, 1H), 5.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.04 - 3.79 (m, 2H), 3.66 - 3.40 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+$1 = 540.12。

【0522】

**實例13**



【0523】

**1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在室溫下將2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯(112 mg，0.58 mmol)及$K_2CO_3$ (241 mg，1.75 mmol)添加至[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-醇鹽酸鹽(100 mg，0.58 mmol)於THF (1.4 mL)及DMSO (0.7 mL)中之經攪拌溶液中，且在80℃下攪拌1小時。將反應物冷卻至環境溫度，且用水稀釋。用EtOAc萃取反應混合物。合併之層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。異構物之粗混合物藉由矽膠管柱層析(20-60% EtOAc/己烷)純化，且分離呈固體狀的7-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶之兩種異構物(分別45 mg及35 mg)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 309；*m/z* (esi) $M^+1$ = 308.8。

【0524】 步驟B：在室溫下將$NH_4Cl$ (347.4 mg，6.49 mmol)添加至7-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(200 mg，0.65 mmol)於THF:$H_2O$ (5:1；3.6 mL)中之經攪拌溶液中，且將反應混合物冷卻至0℃。接著添加Zn粉塵(424.68 mg，6.49 mmol)，且將混合物在相同溫度下攪拌1小時。完成後，混合物經由Celite®床過濾且用EtOAc洗滌。濃縮濾液，且殘餘物用水處理且用EtOAc萃取。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，接著用二乙醚濕磨，得到呈固體狀之4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯胺(154 mg，85%產率)。藉由HMBC確認結構。*m/z* (esi) $M^+1$ = 279.1。

【0525】 步驟C：將4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯胺(150 mg，0.54 mmol)及4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(161.06 mg，0.81 mmol)於IPA (5 mL)中之經攪拌溶液在80℃下加熱1小時。接著濃縮

反應混合物，且粗產物藉由矽膠管柱層析(5-10% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(200 mg，83%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 442.0。

【0526】步驟D：將NaH (60%於礦物油中；30 mg，0.79 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(319.05 mg，1.58 mmol)於DMA (1 mL)中之0℃經攪拌溶液中，且攪拌30分鐘。接著添加*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(70 mg，0.16 mmol)，且將混合物加熱至60℃，將其攪拌16小時。將混合物冷卻至環境溫度，接著添加飽和$NH_4Cl$水溶液。用EtOAc萃取混合物。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-2% MeOH/DCM)純化，得到呈黏性物質之4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(50 mg，52%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 607.4。

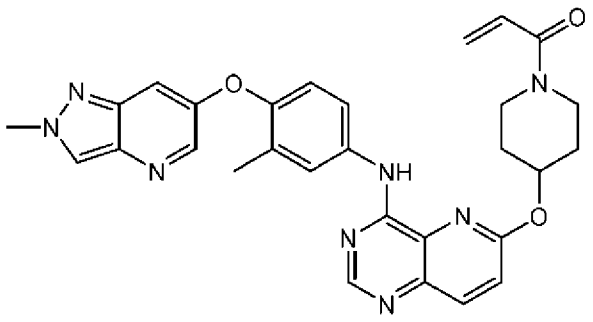
【0527】步驟E：將含4N HCl之二噁烷(0.5 mL)添加至4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.08 mmol)於DCM (0.5 mL)中之0℃經攪拌溶液中，且攪拌1小時。接著濃縮混合物且用二乙醚濕磨，得到呈固體狀之*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(40 mg，粗物質)，其用於下一步驟。*m/z* (esi) $M^+1$ = 507.0。

【0528】步驟F：將含丙烯醯氯(6.63 mg，0.07 mmol)之DCM (0.2 mL)添加至*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-

(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(40 mg，0.07 mmol)於DCM (0.8 mL)及DIPEA (0.05 mL，0.3 mmol)中之0℃經攪拌溶液中，且將混合物在0℃下攪拌1小時。接著混合物用DCM稀釋且用水洗滌。有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由逆相製備型HPLC層析(20-80% ACN:水(20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7 mg，2個步驟之產率15%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.55 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.4, 10.3 Hz, 2H), 4.10 - 3.81 (m, 2H), 3.65 - 3.36 (m, 2H), 2.25 - 2.03 (m, 2H), 1.82 - 1.62 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$ = 561.08。

【0529】

**實例14**



【0530】

**1-(4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將四氟硼酸三甲基氧鎓(1.45 g，9.84 mmol)添加至6-溴-2*H*-

吡唑并[4,3-*b*]吡啶(1.5 g，7.57 mmol)於EtOAc (30 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物在N氛圍下在室溫下攪拌5小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。分離有機層，且用EtOAc萃取水層。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(10-50% EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之6-溴-2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(600 mg，37%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 212.2。

【0531】 步驟B：將氫氧化鉀添加至6-溴-2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(450 mg，2.12 mmol)於1,4-二噁烷:水(2:1；9 mL)中之經攪拌溶液中，且反應混合物在氬氣鼓泡下脫氣15分鐘。接著將*t*-BuXPhos及$Pd_2(dba)_3$添加至反應混合物中，且繼續Ar吹掃另外10分鐘。將反應混合物在100℃下加熱4小時。濃縮反應混合物，且用正戊烷及二乙醚濕磨殘餘物以移除有色雜質及非極性斑點，得到呈固體狀之粗物質2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-醇(350 mg，71%產率)，其直接用於下一步驟中。*m/z* (esi) $M^+1$ = 150.0。

【0532】 步驟C：將1-氟-2-甲基-4-硝基苯(312 mg，2.01 mmol)及$K_2CO_3$ (556 mg，4.02 mmol)添加至2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-醇(300 mg，2.01 mmol)於DMSO (5 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在80℃下攪拌4小時。冷卻至環境溫度後，添加水，且用EtOAc萃取混合物。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(20-50% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之2-甲基-6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(370 mg，65%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 285.2。

【0533】 步驟D：將Zn粉塵(644 mg，9.85 mmol)及$NH_4Cl$ (527

mg，9.85 mmol)添加至2-甲基-6-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶(280 mg，0.98 mmol)於THF-$H_2O$ (5:1；12 mL)中之0℃溶液中。將反應物在0℃下攪拌1小時。反應混合物經由Celite®床過濾，且減壓濃縮濾液。向殘餘物中添加水，且用DCM萃取混合物。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-2% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯胺(240 mg，95%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 254.6。

【0534】步驟E：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(77 mg，0.386 mmol)添加至3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯胺(90 mg，0.354 mmol)於IPA (5 mL)中之經攪拌溶液中，且將混合物在80℃下攪拌2小時。減壓濃縮反應混合物。用正戊烷及二乙醚濕磨粗產物，得到呈固體狀之所要化合物6-氯-*N*-(3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(90 mg，60%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 418.12。

【0535】步驟F：將*t*-BuOK (1.135 g，10.12 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.263 g，11.24 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中，且攪拌混合物30分鐘。添加6-氯-*N*-(3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(470 mg，1.12 mmol)，且將反應物在100℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，接著用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-5% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg，產率53%)。

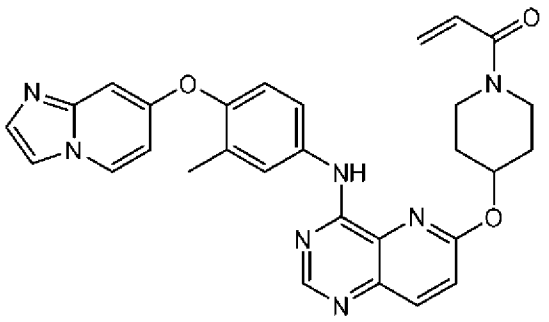
*m/z* (esi) $M^+1$ = 583.1。

【0536】 步驟G：將含HCl (4M)之二噁烷(5 mL)添加至4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(350 mg，0.60 mmol)於DCM (5 mL)中之0℃經攪拌溶液中，且攪拌2小時。濃縮反應混合物，且殘餘物用二乙醚濕磨，得到呈固體狀之*N*-(3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(350 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+1$-HCl = 482.9。

【0537】 步驟H：將丙烯醯氯(34.87 mg，0.385 mmol)添加至*N*-(3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(200 mg，0.385 mmol)於DCM (3 mL)及DIPEA (0.71 mL，3.85 mmol)中之0℃經攪拌溶液中，且在0℃下攪拌1小時。完成後，用冰淬滅反應混合物，接著濃縮。粗產物藉由逆相製備型HPLC (20-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈黏性固體狀之1-(4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(28 mg，2個步驟之產率14%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 10.4, 16.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.05 - 3.82 (m, 2H), 3.66 - 3.42 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.57 (m, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$ = 537.2。

【0538】

**實例15**



【0539】

**1-(4-((4-((4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將1-氟-2-甲基-4-硝基苯(347 mg，2.23 mmol)及$K_2CO_3$ (618 mg，4.47 mmol)添加至咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-醇(300 mg，2.23 mmol)於DMSO (10 mL)中之經攪拌溶液中，且將反應混合物在40℃下加熱1小時。冷卻至環境溫度後，添加水，且用乙酸乙酯(3×)萃取混合物。合併之有機層經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠(100-200)急驟管柱層析(溶離劑：50% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶(400 mg，66%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 269.7

【0540】 步驟B：在室溫下將氯化銨(378 mg，7.06 mmol)及Fe粉(789 mg，14.12 mmol)添加至7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶(380 mg，1.4 mmol)於甲醇/水混合物(1:1)中之溶液中，且使反應混合物在80℃下回流2小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物經由Celite®過濾且用二氯甲烷洗滌，且減壓濃縮濾液。用水處理粗殘餘物，且用二氯甲烷(3×)萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過

濾，且減壓蒸發溶劑，得到呈固體狀之4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(300 mg，88%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 239.8

【0541】步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶(110 mg，0.55 mmol)添加至4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(120 mg，0.50 mmol)於IPA (4 mL)中之經攪拌溶液中，且將反應混合物在80℃下加熱1小時。接著濃縮混合物，且粗物質藉由矽膠(100-200)急驟管柱層析(溶離劑：1% MeOH-二氯甲烷)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(130 mg，64%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 403。

【0542】步驟D：將*t*-BuOK (201 mg，1.79 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(402 mg，1.99 mmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中，且攪拌30分鐘。添加6-氯-*N*-(4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(80 mg，0.2 mmol)，且在100℃下加熱反應物，將其攪拌1.5小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水稀釋且用乙酸乙酯(3×)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且減壓蒸發溶劑。粗產物藉由矽膠(100-200)急驟管柱層析(溶離劑：70% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之4-((4-((4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，50%)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 568.6。

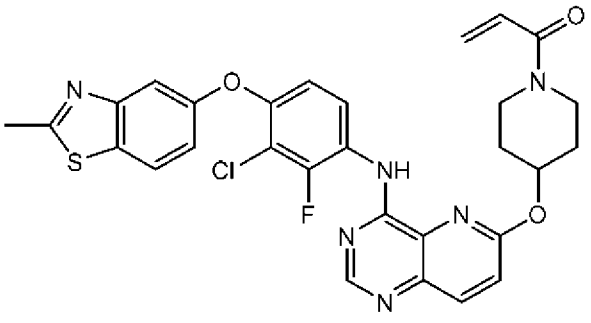
【0543】步驟E：將含HCl (4M)之二噁烷(4 mL)添加至4-((4-((4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(70.0 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之0℃經攪拌溶液中，且攪拌1小時。接著濃縮反應混合物且用二乙醚濕磨，得

到呈粗固體狀之*N*-(4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺HCl鹽(55 mg)。*m/z* (esi) $M^+$1-HCl = 468.4。

【0544】 步驟F：將丙烯醯氯(11 mg，0.12 mmol)添加至*N*-(4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺HCl鹽(60 mg，0.12 mmol)於二氯甲烷(2 mL)及DIPEA (0.22 mL，1.2 mmol)中之0℃經攪拌溶液中，將其攪拌3小時。濃縮反應混合物，且粗產物藉由逆相製備型HPLC (30-100% ACN:水(20 mM碳酸氫銨)，流動速率16 mL/min)純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((4-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(10.27 mg，16%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.48 (s, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 6.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.6, 16.8 Hz, 1H), 5.94 - 5.80 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 2.6, 10.4 Hz, 1H), 4.07 - 3.81 (m, 2H), 3.68 - 3.41 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 2H)。*m/z* (esi) $M^+$1 = 522.38。

【0545】

**實例16**



【0546】

**1-(4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將$K_2CO_3$ (2.50 g，18.2 mmol)添加至2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-醇(1.0 g，6.06 mmol)於DMSO (5.0 mL)中之經攪拌溶液中，且攪拌5分鐘。將2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯(1.28 g，6.7 mmol)添加至溶液中，且在室溫下攪拌16小時。反應混合物接著用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用冷水、接著用鹽水溶液洗滌，隨後經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(10-20% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之5-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲基苯并[*d*]噻唑(1.6 g，異構物混合物)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 338.6。

【0547】 步驟B：將Zn粉(3.3 g，50.2 mmol)添加至5-(2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基)-2-甲基苯并[*d*]噻唑(1.7 g，5.02 mmol)於THF (16 mL)中之0℃經攪拌溶液中。在0℃將含$NH_4Cl$ (2.7 g，50.2 mmol)之水(4 mL)添加至溶液中，且攪拌1小時。反應混合物接著經由Celite®床過濾且用EtOAc洗滌。濾液用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，接著經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物(1.5 g)。兩種異構物之粗混合物藉由製備型SFC (70% $CO_2$ + 30% (含0.5%異丙胺之EtOH)，25 g/min)分離，得到呈固體狀之3-氯-2-氟-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯胺(250 mg，14%產率，2個步驟)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 308.9。

【0548】 步驟C：將4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(116 mg，0.6 mmol)添加至3-氯-2-氟-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯胺(150 mg，0.58 mmol)於IPA (3 mL)中之經攪拌溶液中，在90℃下攪拌1小時。將反應混

合物濃縮至乾燥，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析(1-5% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(3-氯-2-氟-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(205 mg，87%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 472.0。

【0549】 步驟D：將*t*-BuOK (53 mg，0.49 mmol)添加至4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(107 mg，0.53 mmol)於THF (2.0 mL)中之經攪拌溶液中，且在室溫下攪拌30分鐘。將6-氯-*N*-(3-氯-2-氟-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(50 mg，0.11 mmol)添加至溶液中，且在100℃下加熱16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析使用胺矽膠(0-15% DCM-己烷)純化，得到呈黏性固體狀之4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(25 mg，35%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 637.2。

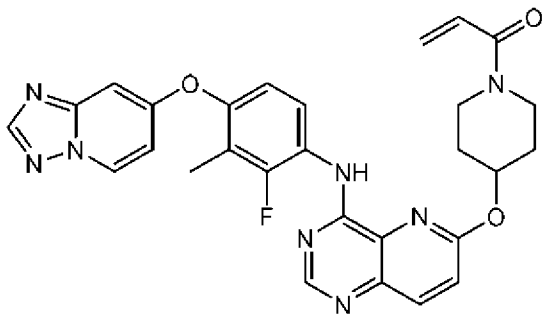
【0550】 步驟E：將含HCl (4M)之二噁烷(1.0 mL)添加至4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(60 mg，0.1 mmol)於DCM (1.0 mL)中之0℃經攪拌溶液中，且攪拌1小時。將反應混合物濃縮至乾燥，接著用戊烷洗滌，得到呈黏性固體狀之*N*-(3-氯-4-((3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)烯丙基)氧基)-2-氟苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(60 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 537.2。

【0551】 步驟F：將丙烯醯氯(14 mg，0.15 mmol)添加至*N*-(3-氯-4-((3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)烯丙基)氧基)-2-氟苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡

啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(85 mg，0.15 mmol)於DCM (2.0 mL)及DIPEA (0.05 mL，0.3 mmol)中之0℃經攪拌溶液中，且將反應物在0℃下攪拌1小時。反應物用冰淬滅且濃縮至乾燥，得到粗產物，其藉由逆相製備型HPLC ((30%-95% ACN:水)，20 Mm $NH_4HCO_3$)純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基苯并[*d*]噻唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(19 mg，2個步驟之產率21%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.55 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.9, 17.2 Hz, 2H), 7.87 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 2H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 1.70 (s, 2H)；*m/z* (esi) $M^+1$ = 591.04。

【0552】

**實例17**



【0553】

**1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇(1.0 g，7.4 mmol)於DMSO

(8 mL)中之經攪拌溶液中添加$K_2CO_3$ (3.0 g，2.22 mmol)及1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯(1.4 g，8.15 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌2小時。完成後，反應混合物用EtOAc稀釋，用冷水、鹽水洗滌。有機部分經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到粗物質，其藉由管柱層析(0-30% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之7-(3-氟-2-甲基-6-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(900 mg，44%產率)及7-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(220 mg，10%產率)。*m/Z* (Esi) $M^+1$ = 289.3。

【0554】步驟B：在冰冷條件下向7-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(200 mg，0.69 mmol)於THF:$H_2O$ (5.0 mL)中之經攪拌溶液中添加Zn (456 mg，6.9 mmol)、$NH_4Cl$ (371 mg，6.94 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。完成後，反應混合物經由Celite®用EtOAc過濾，用鹽水洗滌濾液部分。有機部分經$Na_2SO_4$乾燥且蒸發至乾燥，得到呈黏性固體狀之4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺(170 mg，粗物質)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 259.3。注意：藉由HMBC確認結構。

【0555】步驟C：向4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺(200 mg，0.77 mmol)於IPA (3 mL)中之經攪拌溶液中添加4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(154 mg，0.775 mmol)，且在80℃下攪拌1小時。完成後，將反應混合物蒸發至乾燥且用5% MeOH-DCM稀釋，用水及鹽水洗滌。有機部分經$Na_2SO_4$乾燥，濃縮，得到粗物質，其藉由矽膠管柱層析(0-2% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(230 mg，2個步驟之產率66%)。*m/z* (esi) M+1 = 421.4。

【0556】 步驟D：向4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(716 mg，3.56 mmol)於THF (6 mL)中之經攪拌溶液中添加K*t*-BuO (360 mg，3.20 mmol)，且攪拌30分鐘。隨後添加N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(150 mg，0.36 mmol)，且在80℃下攪拌16小時。完成後，反應混合物用5% MeOH-DCM稀釋，用水、鹽水洗滌。有機部分經$Na_2SO_4$乾燥，濃縮，得到呈固體狀之4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，粗物質)。*m/z* (esi) M+1 = 587.2。

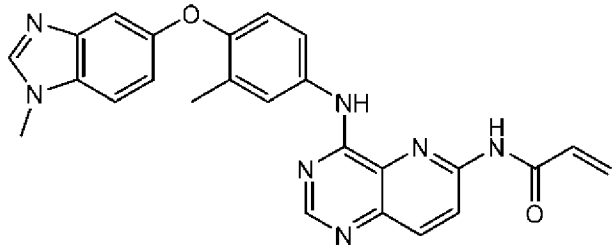
【0557】 步驟E：在冰冷條件下向4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(150 mg，0.26 mmol)於DCM (3 mL)中之經攪拌溶液中添加含4M HCl之二噁烷(2.0 mL)，且攪拌反應混合物1小時。完成後，濃縮反應混合物，且用5% MeOH-DCM稀釋，用$NaHCO_3$溶液洗滌。有機部分經$Na_2SO_4$乾燥，濃縮，得到粗物質，其藉由胺結合之矽膠管柱層析(0-5% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(68 mg，2個步驟之產率39%)。*m/z* (esi) M+1 = 486.8。

【0558】 步驟F：在0℃下向N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(60 mg，0.12 mmol)於DCM (1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.04 mL，0.24 mmol)，且攪拌反應混合物5分鐘。將含丙烯醯氯(11 mg，0.12 mmol)之DCM (0.5 mL)添加至溶液中，且在0℃下攪拌1小時。完成後，

反應物用少許冰淬滅且蒸發至乾燥，得到粗物質，其藉由製備型HPLC (30-70% ACN:$H_2O$ (20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈黏性固體狀之1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧 啶-6-基)氧 基)哌 啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30 mg，44%)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.98 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (t, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, $J$ = 2.7, 7.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, $J$ = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 2H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.63 - 3.33 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 5H), 1.72 (s, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 541.3。

【0559】

**實例18**



【0560】

***N*-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)丙烯醯胺**

步驟A：將$K_2CO_3$ (1957 mg，14 mmol)添加至1-氟-2-甲基-4-硝基苯(700 mg，4.73 mmol)、1-甲 基-1*H*-苯 并[*d*]咪 唑-5-醇(733 mg，4.73 mmol)於THF:DMSO (2:1，9 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在80℃下攪拌16小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物用EtOAc稀釋，且用水、接著用鹽水洗滌，隨後濃縮。所獲得之粗產物藉由矽膠管柱層析(30-

55 EtOAc/己烷)純化，得到呈固體狀之1-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.24 g，93%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$= 283.8。

【0561】 步驟B：將10% Pd/C (300 mg)添加至1-甲基-5-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(600 mg，2.12 mmol)於MeOH (12 mL)中之溶液中。將反應物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌2小時。反應混合物接著經由燒結漏斗過濾且用10% MeOH-DCM洗滌。濃縮濾液，得到呈固體狀之3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯胺(500 mg，93%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 254.1。

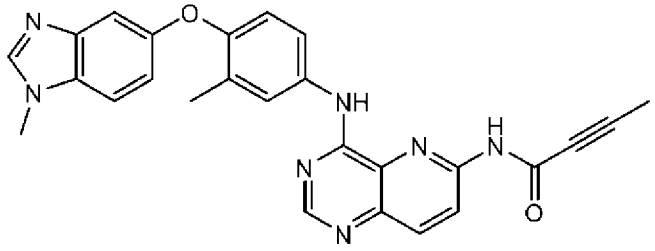
【0562】 步驟C： 將4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(432 mg，2.17 mmol)添加至3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯胺(500 mg，1.98 mmol)於IPA (3 mL)中之經攪拌溶液中，且在80℃下攪拌1小時。接著真空濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於EtOAc中，且用水、接著用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0-4% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之6-氯-*N*-(3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(750 mg，91%產率)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 416.8。

【0563】 步驟D：將KO*t*Bu (80.92 mg，0.72 mmol)添加至6-氯-*N*-(3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(150 mg，0.361 mmol)及丙烯醯胺(61.29 mg，0.721 mmol)於1,4-二噁烷中之經攪拌溶液中。混合物在氬氣鼓泡下脫氣5分鐘。添加Xantphos (42 mg，0.072 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (33 mg，0.036 mmol)，且混合物在氬氣下再脫氣5分鐘。將反應混合物在100℃下攪拌8小時。反應混合物經由Celite®墊過濾且用DCM洗滌。蒸發濾液，且粗物質藉由矽膠管柱層析(2-

5% MeOH/DCM)純化，接著藉由逆相製備型HPLC (20-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈固體狀之*N*-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)丙烯醯胺(14 mg，9%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11.15 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 452.0。

【0564】

**實例19**



【0565】

***N*-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)丁-2-炔醯胺**

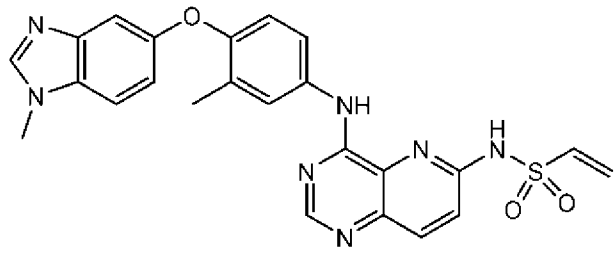
步驟A：在0℃下向丁-2-炔酸乙酯(5 g，44.64 mmol)中添加$NH_4OH$ (17 mL)，且攪拌混合物6小時，此時其逐漸升溫至環境溫度。藉由真空過濾收集所得白色固體，且藉由矽膠管柱層析(3-5% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之丁-2-炔醯胺(1.6 g，43%產率)。

【0566】 步驟B：向6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200 mg，0.48 mmol)及丁-2-炔醯

胺(200 mg，2.40 mmol)於二噁烷(6 mL)中之經攪拌溶液中添加KO$^t$Bu (108 mg，0.96 mmol)，且混合物在氬氣鼓泡下脫氣5分鐘。添加t-BuBrettphos鈀環Gen-3 (131 mg，0.14 mmol)，且混合物在氬氣下再脫氣5分鐘。使反應混合物升溫至100℃，將其攪拌8小時。冷卻至環境溫度後，混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM洗滌。蒸發濾液，且粗物質藉由矽膠管柱層析(1-2% MeOH-DCM)純化，分離產物(約50 mg)，其藉由製備型HPLC (20-90% ACN:$H_2O$ (0.1% $NH_4HCO_3$))進一步純化，得到呈固體狀之N-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)丁-2-炔醯胺(11 mg，5%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。$m/z$ (esi) M+1 = 464.3。

【0567】

**實例20**



【0568】

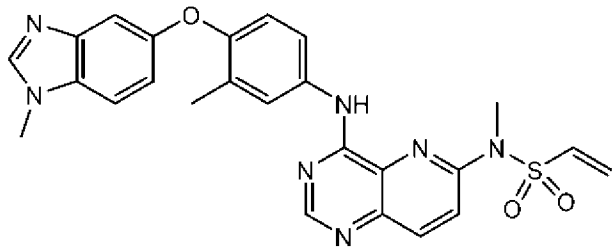
***N*-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)乙烯磺醯胺**

向6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶

并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200 mg，0.481 mmol)及乙烯磺醯胺(103 mg，0.962 mmol)於1,4二噁烷中之經攪拌溶液中添加KOtBu (107.89 mg，0.962 mmol)，且混合物在氬氣鼓泡下脫氣5分鐘。添加Xantphos (55.57 mg，0.096 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (43.99 mg，0.048 mmol)，且混合物在氬氣下再脫氣5分鐘。將反應混合物在100℃下攪拌8小時。冷卻至環境溫度後，反應混合物經由矽藻土墊過濾且用DCM洗滌。濃縮濾液，且粗產物藉由矽膠管柱層析(2-5% MeOH/DCM)純化，接著藉由逆相製備型HPLC (20-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨))純化，接著凍乾，得到呈淡黃色固體狀之N-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)乙烯磺醯胺(26 mg，11%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.70 - 11.37 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.9, 16.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 488.3。

【0569】

**實例21**



【0570】

***N*-甲基-*N*-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)**

**吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)乙烯磺醯胺**

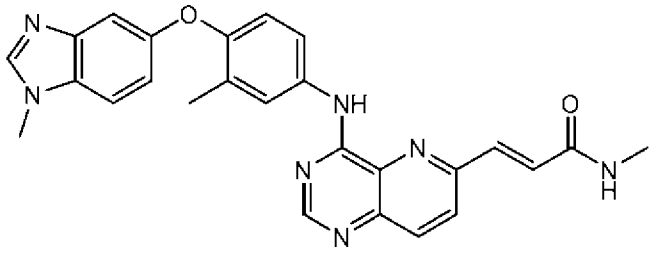
步驟A：向3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(500 mg，1.98 mmol)於IPA (3 mL)中之經攪拌溶液中添加4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(432.6 mg，2.17 mmol)，且將混合物在80℃下攪拌1小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於EtOAc中，且用水、接著用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，且粗物質藉由矽膠管柱層析(0-4% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(750 mg，91%產率)。*m/z* (esi) M+1 = 416.8。

【0571】步驟B：向6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100 mg，0.24 mmol)及N-甲基乙烯磺醯胺(58.18 mg，0.481 mmol)於二噁烷中之經攪拌溶液中添加KO*t*-Bu (54 mg，0.48 mmol)，且混合物在氬氣鼓泡下脫氣5分鐘。添加Xantphos (27.78 mg，0.048 mmol)及$Pd_2dba_3$ (21.99 mg，0.024 mmol)，且混合物在氬氣下再脫氣5分鐘。將反應混合物在100℃下攪拌10小時。接著濃縮混合物，且將殘餘物溶解於5% MeOH/DCM中，且用水、接著用鹽水洗滌，隨後經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(2-4% MeOH/DCM)純化，接著藉由逆相製備型HPLC (LYMC Triart C18 (250×4.6 mm，5 μ)，20-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨)，16 mL/min)純化，得到呈固體狀之N-甲基-N-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)乙烯磺醯胺(4 mg，3%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 - 8.09 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz,

1H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.23 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 502.39。

【0572】

**實例22**



【0573】

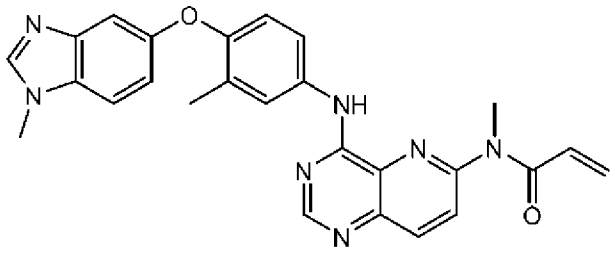
**(*E*)-*N*-甲基-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)丙烯醯胺**

向6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(150 mg，0.36 mmol)及N-甲基丙烯醯胺(61 mg，0.48 mmol)於二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加KO*t*-Bu (81 mg，0.72 mmol)，且反應混合物在氬氣鼓泡下脫氣5分鐘。添加Xantphos (42 mg，0.07 mmol)及$Pd_2(dba_3)$ (33 mg，0.04 mmol)，且混合物在氬氣下再脫氣5分鐘。在密封管中將反應混合物在100℃下攪拌8小時。完成後，反應混合物經由Celite®墊過濾且用DCM洗滌。濃縮濾液，且粗產物藉由矽膠管柱層析(2-3% MeOH-DCM)純化，得到產物，其藉由製備型HPLC (12-90% ACN:$H_2O$ (0.1% $NH_4HCO_3$))進一步純化，得到呈固體狀之(E)-N-甲基-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)丙烯醯胺(15 mg，19%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.17 (s,

1H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 466.43。

【0574】

**實例23**



【0575】

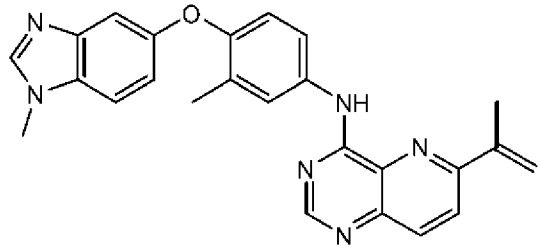
***N*-甲基-*N*-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)丙烯醯胺**

向6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(400 mg，0.96 mmol)及N-甲基丙烯醯胺(163 mg，1.92 mmol)於二噁烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加KOtBu (215 mg，1.92 mmol)，且混合物在氬氣鼓泡下脫氣5分鐘。添加Xantphos (111 mg，0.19 mmol)及$Pd_2(dba_3)$ (88 mg，0.09 mmol)，且混合物在氬氣下再脫氣5分鐘。將反應混合物在100℃下攪拌8小時。反應混合物經由Celite®墊過濾且用DCM洗滌。濃縮濾液，且粗產物藉由矽膠管柱層析(2-3% MeOH-DCM)純化，得到產物，其藉由製備型HPLC (7-65% ACN:$H_2O$ (0.1% $NH_4HCO_3$))進一步純化，得到呈固體狀之*N*-甲基-*N*-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)丙烯醯

胺(22 mg，5%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 2.2, 16.7 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。*m/z* (esi) $M^+1$ = 466.2。

【0576】

**實例24**



【0577】

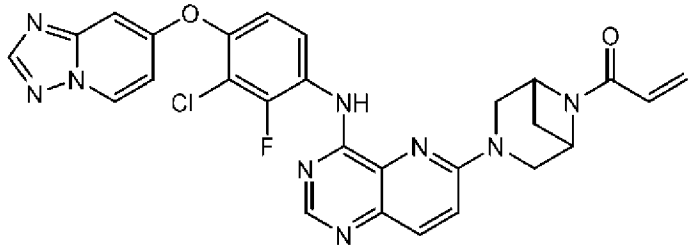
***N*-(3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(丙-1-烯-2-基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺**

向裝備有攪拌棒之10 mL玻璃微波容器中裝入6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.060 g，0.14 mmol)、三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸鉀(0.021 g，0.14 mmol)、碳酸鉀(2M水溶液) (0.22 ml，0.43 mmol)、肆鈀(0.017 g，0.014 mmol)及二噁烷(1.4 mL，0.14 mmol)。混合物用氬氣鼓泡，密封，且加熱至100℃後保持過夜。用水及乙酸乙酯稀釋混合物。用乙酸乙酯萃取有機層3次，且合併有機物，經$Na_2SO_4$乾燥，且真空濃縮。粗物質藉由管柱層析(Redisep 12 g，0至10% MeOH/DCM+2% $NH_4OH$)純化，得到N-(3-甲基-4-((1-甲基-

1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(丙-1-烯-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(45.0 mg，74%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)；*m/z* (APCI-正) M+1 = 423.2。

【0578】

**實例25**



【0579】

**1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向1打蘭小瓶中裝入3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(67 mg，0.34 mmol)、N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.050 g，0.11 mmol)及DMSO (1.1 mL)。將小瓶加蓋且加熱至100℃後保持2小時，接著將混合物分配於EtOAc與$K_2CO_3$ (飽和水溶液)之間。分離各相，且有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(矽膠，12 g，0-6% MeOH/DCM)純化，得到3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]

庚烷-6-甲酸三級丁酯(46 mg，67%)。m/z (APCI-正) M+1 = 604.2。

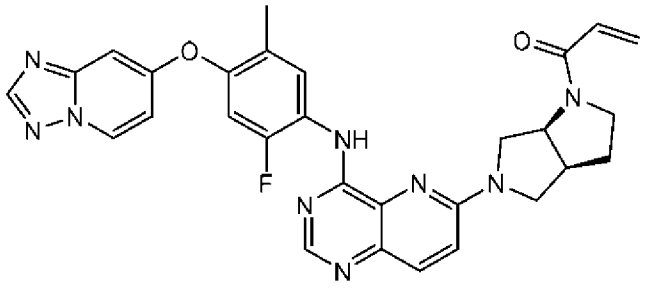
【0580】 步驟B：向1打蘭小瓶中裝入3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯(46 mg，76 μmol)及DCM (0.50 mL)。將混合物冷卻至0℃，且添加2,2,2-三氟乙酸(0.17 mL，2.3 mmol)。攪拌30分鐘後，反應混合物用DCM稀釋，且用$K_2CO_3$ (飽和水溶液，2×)及鹽水洗滌。有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40 mg，定量)。不進行進一步純化。m/z (APCI-正) M+1 = 504.2。

【0581】 步驟C：向1打蘭小瓶中裝入N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40 mg，79 μmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(34 μL，200 μmol)及DCM (0.80 mL)。用冰/水浴將燒瓶之內容物冷卻至0℃，且在一個等分試樣中添加丙烯醯氯(5.2 μL，34 μmol)。將小瓶加蓋且攪拌2小時，接著將混合物分配於DCM與$K_2CO_3$ (飽和水溶液)之間。分離各相，且有機萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由管柱層析(矽膠，12 g，0-8% MeOH/DCM)純化，得到1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮(29 mg，65%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H),

6.29 (dd, J = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H)；*m/z* (APCI-正) M+1 = 558.2。

【0582】

**實例26**



【0583】

**1-((3*aS*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯胺(120 mg，0.46 mmol)及4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(139.4 mg，0.69 mmol)懸浮於IPA (3 mL)中。將反應混合物在80℃下攪拌2小時。接著將反應混合物濃縮至乾燥，且粗產物藉由矽膠管柱層析(75% EtOAc-己烷)純化，得到呈固體狀之N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(150 mg，兩個步驟之產率61%)。*m/z* (esi) M+1 = 421.8。

【0584】 步驟B：向N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50 mg，0.11 mmol)及(3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(37.7 mg，0.17

mmol)於DMSO (1 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.04 mg，0.23 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌2小時。反應混合物用$H_2O$稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(0.5% MeOH-DCM)純化，得到呈固體狀之(3aS,6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(55 mg，78%產率)。*m/z* (esi) M+1 = 598.4。

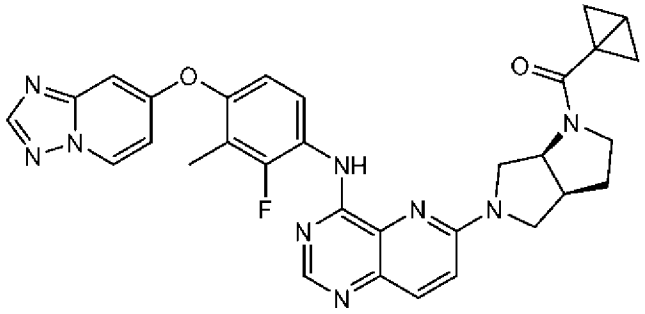
【0585】 步驟C：在氬氣氛圍下向(3aS,6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(50 mg，0.08 mmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中添加TFA (0.3 mL)。將反應混合物在0℃下攪拌2小時。接著在旋轉式蒸發器中濃縮反應混合物，且殘餘物用5% MeOH-DCM稀釋，且用$H_2O$、接著用飽和$NaHCO_3$溶液洗滌。有機層經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-((3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。*m/z* (esi) M+1 = 498.2。

【0586】 步驟D：在0℃下向N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-((3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40 mg，0.07 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.13 mL，0.79 mmol)，接著添加含丙烯醯氯(7.1 mg，0.07 mmol)之DCM (1 mL)，且在0℃下攪拌1小時。反應混合物用冰淬滅且減壓濃縮。粗產物藉由逆相製備型HPLC純化(30-55% ACN:水(20 mM

碳酸氫銨))純化，得到呈固體狀之1-((3aS,6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(25.1 mg，55%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.06 (s, 1H), 8.86 (d, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (d, $J$ = 10.4 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (t, $J$ = 11.2 Hz, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.60 (d, $J$ = 12.4 Hz, 1H), 6.18 (d, $J$ = 16.8 Hz, 1H), 5.68 (d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.87 (t, $J$ = 10.4, 10.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.56 (m, 4H), 3.21 (d, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 552.2。

【0587】

**實例27**



【0588】

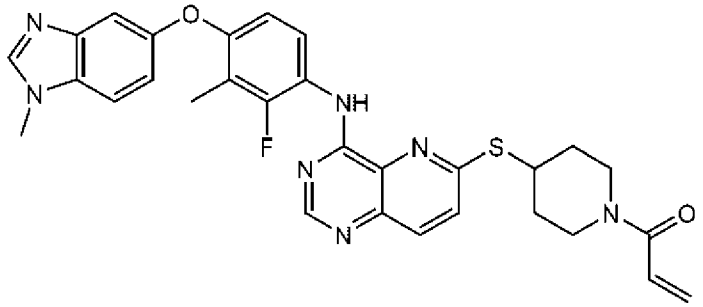
**((3*aS*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)(雙環[1.1.0]丁-1-基)甲酮**

向N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-((3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50 mg，0.10 mmol)及雙環[1.1.0]丁烷-1-甲酸鉀(23 mg，0.20 mmol)於DMF

(1 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (0.10 mL，0.50 mmol)，接著添加$T_3P$ (於EtOAc中之50%溶液，127 mg，0.20 mmol)，且在室溫下攪拌16小時。反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取。合併之有機層經乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由逆相製備型HPLC (20-95% ACN:水(20 mM碳酸氫銨))純化，得到呈固體狀之((3aS,6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)(雙環[1.1.0]丁-1-基)甲酮(15 mg，26%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J$ = 1.7, 8.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, $J$ = 2.6, 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.59 (dd, $J$ = 5.2, 11.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.31 - 2.06 (m, 7H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.08 (dd, $J$ = 2.3, 14.6 Hz, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 578.4。

【0589】

**實例28**



【0590】

**1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40 mg，92 μmol)及4-巯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(30 mg，0.14 mmol)於無水DMF (0.46 mL)中之溶液中添加$Cs_2CO_3$ (60 mg，0.18 mmol)。接著使混合物升溫至80℃，將其攪拌1.5小時。接著將反應物冷卻至環境溫度，且藉由添加水(5 mL)及飽和$NH_4Cl$水溶液(5 mL)而淬滅。攪拌混合物5分鐘，且藉由真空過濾分離固體。接著將固體溶解於EtOAc中，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物按原樣用於下一步驟。m/z (APCI-正) M+1 = 616.2。

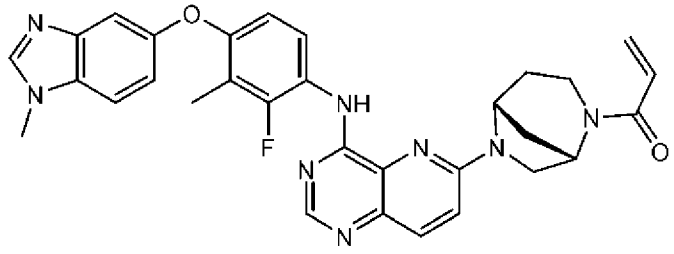
【0591】步驟B：向含有4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)硫基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(57 mg，93 μmol)之小瓶中添加$CH_2Cl_2$ (0.62 mL)，且用三氟乙酸(0.14 mL，1.9 mmol)處理溶液。接著將混合物在環境溫度下攪拌1.5小時。用飽和$NaHCO_3$水溶液中和混合物，且用$CHCl_3$ (3×)萃取所得混合物。合併之萃取物接著經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物直接用於後續步驟中。m/z (APCI-正) M+1 = 516.2。

【0592】步驟C：向小瓶中添加N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基硫基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(47 mg，91 μmol)、$CH_2Cl_2$ (0.91 mL)及休尼格氏鹼(32 μL，0.18 mmol)。在冰/水浴中將混合物冷卻至0℃，接著添加丙烯醯氯(7.4 μL，91 μmol)。將混合物在0℃下攪拌1小時，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液處理。用$CHCl_3$ (3×)萃取混合物，且合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(2至5% MeOH/$CH_2Cl_2$)純化，得到呈固體狀之1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡

啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(37 mg，68%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.29 (tt, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 2H), 2.30 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.85 (q, J = 10.0 Hz, 2H)。m/z (APCI-正) M+1 = 570.1。

【0593】

**實例29**



【0594】

**1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向小瓶中添加6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(28 mg，64 μmol)及(1S,5R)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(27 mg，0.13 mmol)，接著添加DMSO (0.43 mL)。接著使混合物升溫至100℃，將其攪

拌3小時。接著將混合物冷卻至環境溫度且用水稀釋。藉由真空過濾分離固體。接著將固體溶解於$CH_2Cl_2$中，且濾液經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析((1-8% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈固體狀之(1S,5R)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(34 mg，86%)。m/z (APCI-正) $M^+1$ = 611.2。

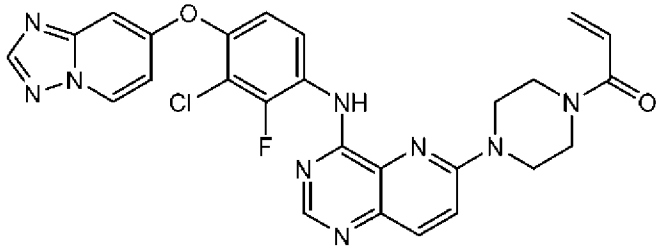
【0595】步驟B：向含有(1S,5R)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(34 mg，56 μmol)之小瓶中添加$CH_2Cl_2$ (0.56 mL)，且用TFA (86 μL，1.1 mmol)處理溶液。接著將混合物在環境溫度下攪拌1.5小時。用飽和$NaHCO_3$水溶液中和混合物，且用$CHCl_3$ (3×)萃取所得混合物。合併之萃取物接著經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物(27 mg，95%)直接用於後續步驟中。m/z (APCI-正) $M^+1$ = 511.2。

【0596】步驟C：向小瓶中添加6-((1S,5R)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(27 mg，53 μmol)、$CH_2Cl_2$ (1.1 mL)及*i*-$Pr_2EtN$ (18 μL，0.11 mmol)。在冰/水浴中將混合物冷卻至0℃，接著添加丙烯醯氯(4.8 mg，53 μmol)。接著將混合物在0℃下攪拌1小時。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液處理混合物，且用$CHCl_3$ (3×)萃取混合物。合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(2至5% MeOH/$CH_2Cl_2$)純化，得到呈固體狀之1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-

2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(19 mg，64%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.71 - 6.49 (m, 1H), 6.38 - 6.27 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 17.5, 10.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.41 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.51 (m, 1H), 3.37 - 2.80 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 2H)。m/z (APCI-正) $M^+1$ = 565.2。

【0597】

**實例30**



【0598】

**1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在密封管下在80℃下將4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(72.5 mg，362 μmol)添加至4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯胺(0.101 g，362 μmol)於2-丙醇(4 mL)中之經攪拌溶液中。1小時後，濃縮反應混合物，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(160 mg，99.8%)。m/z (APCI-正) M+1 = 442.0。

【0599】 步驟B：在密封管下在100℃下將休尼格氏鹼(0.07 g，0.6

mmol)添加至哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.06 g，0.3 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.05 g，0.1 mmol)於DMSO (1 mL)中之經攪拌溶液中。4小時30分鐘後，將反應混合物冷卻至環境溫度，且濃縮反應混合物。此粗物質經由正相層析使用0至30% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度純化，得到4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.046 g，70%)。m/z (APCI-正) M+1 = 592.1。

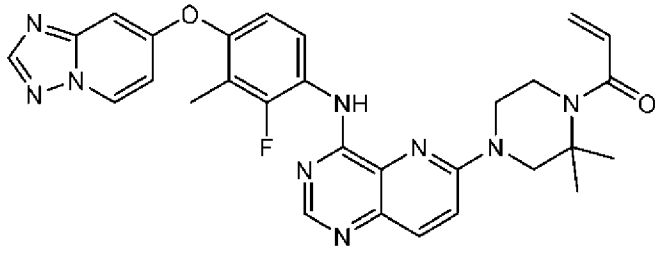
【0600】步驟C：在環境溫度下將2,2,2-三氟乙酸(0.18 g，1.6 mmol)添加至4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.046 g，78 μmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中。2小時後，濃縮反應混合物，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.038 g，99%)。m/z (APCI-正) M+1 = 492.1。

【0601】步驟D：在0℃下將丙烯醯氯(4.6 μL，57 μmol)添加至休尼格氏鹼(0.18 g，1.4 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.035 g，71 μmol)於$CH_2Cl_2$ (1 mL)中之經攪拌溶液中。15分鐘後，濃縮反應混合物，且經由正相層析(40 g，$SiO_2$)使用0至50% (含20% MeOH之DCM)/DCM梯度純化。合併含有產物之溶離份且濃縮，得到1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.011 g，28%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10

(m, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.4 Hz, 2H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.86 (m, 8H)；*m/z* (APCI-正) M+1 = 546.1。

【0602】

**實例31**



【0603】

**1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

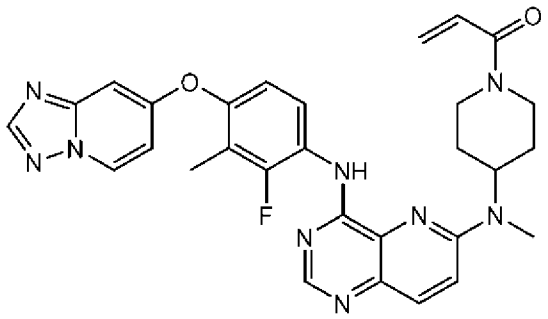
步驟A：在密封管中在100℃下將2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(73 mg，0.34 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.050 g，0.11 mmol)於DMSO中之經攪拌溶液中。48小時後，將反應混合物加熱至120℃。72小時後，用水及DCM稀釋物質，且分離水相與有機相。用DCM (2×)萃取水相，且合併之有機相用鹽水(3×)洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(3,3-二甲基哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40.6 mg，69%)。m/z (APCI-正) M+1 =520.2。

【0604】 步驟B：在0℃下將丙烯醯氯(8.1 μL，100 μmol)添加至N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(80.9 mg，626 μmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,3-二甲基哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]

嘧啶-4-胺(0.0625 g，125 μmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中。15分鐘後，濃縮反應混合物。所得粗油狀物經由正相層析(24 g，$SiO_2$)使用0至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度純化，得到1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.007 g，10%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.84 (t, J=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.21 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H)；m/z (APCI-正); M+1 =554.3。

【0605】

**實例32**



【0606】

**1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在密封管下在100℃下將N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.55 mL，8.91 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.376 g，8.91 μmol)及4-(甲胺

基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.91 g，8.91 mmol)於DMSO (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與$CHCl_3$之間。合併之有機層用鹽水(5×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，得到4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.53 g，99%)。m/z (APCI-正) M+1 =600.3。

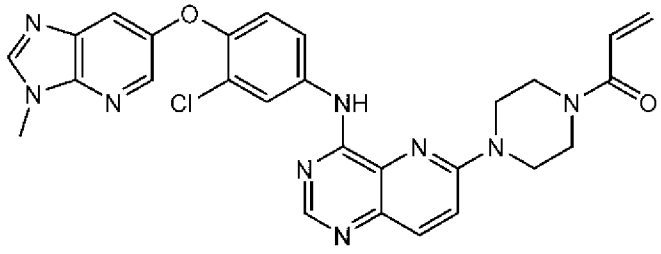
【0607】步驟B：在環境溫度下將2,2,2-三氟乙酸(1.37 mL，17.8 mmol)添加至4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)(甲基)胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.535 g，892 μmol)於DCM (10 mL)中之經攪拌溶液中。1小時後，添加另外20當量TFA (共40當量)。21小時後，添加另外40當量TFA (80當量)。再過23小時後，反應混合物用DCM稀釋，且經由添加10% $K_2CO_3$ (水溶液)淬滅。10分鐘後，水溶液用$CHCl_3$ (3×)萃取，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。所得粗固體經由逆相層析使用10至50% ACN (0.1% TFA)/水(0.1% TFA)梯度純化，歷時65分鐘。合併含有產物之溶離份且用10% $K_2CO_3$ (水溶液)處理。10分鐘後，水溶液用$CHCl_3$ (3×)萃取，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-N6-甲基-N6-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,6-二胺(0.225 g，50.5%)。m/z (APCI-正) M+1 =500.3。

【0608】步驟C：在0℃下將丙烯醯氯(37.1 μL，456 μmol)添加至N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-N6-甲基-N6-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4,6-二胺(0.228 g，456 μmol)及丙烯醯氯(37.1 μL，456 μmol)於DCM (5 mL)中之經攪拌溶液中。10分鐘後，反應混合物用DCM稀釋，用10% $K_2CO_3$ (水溶液) (2×)、接著用鹽水洗滌，

經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。粗殘餘物經由逆相層析使用5至50% ACN (0.1% TFA)/水(0.1% TFA)梯度純化，歷時65分鐘。合併含有產物之溶離份且用10%飽和$K_2CO_3$ (水溶液)處理。10分鐘後，水溶液用$CHCl_3$ (5×)萃取，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)(甲基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.114 g，45%產率)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.92 (t, J=9.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.67 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)；m/z (APCI-正) M+1 =554.3。

【0609】

**實例33**



【0610】

**1-(4-(4-((3-氯-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在65℃下將3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(892 mg，5.98 mmol)添加至2-氯-1-氟-4-硝基苯(1.05 g，5.98 mmol)及$Cs_2CO_3$ (3.90 g，12.0 mmol)於DMSO (60 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時，

接著使其冷卻至室溫。將反應混合物分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到6-(2-氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.75 g，96%)。m/z (APCI-正) M+1 = 305.1。

【0611】 步驟B：在70℃下將$SnCl_2(H_2O)$ (3.7 g，16 mmol)添加至6-(2-氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.0 g，3.3 mmol)於甲醇(33 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物在70℃下攪拌16小時，接著減壓濃縮。將所得粗物質溶解於EtOAc/1N NaOH水溶液中，分離有機物且經硫酸鈉乾燥，接著減壓濃縮，得到3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(708 mg，79%)。m/z (APCI-正) $M^+1$ = 275.0。

【0612】 步驟C：在60℃下將3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(91 mg，0.33 mmol)添加至4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(66 mg，0.33 mmol)於2-丙醇(3 mL)中之經攪拌溶液中後保持1.5小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到6-氯-N-(3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(131 mg，91%)。m/z (APCI-正) M+1 = 438.0。

【0613】 步驟D：在100℃下將哌啉-1-甲酸三級丁酯(96 mg，0.51 mmol)添加至6-氯-N-(3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(75 mg，0.17 mmol)於DMSO (1.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持20小時，接著使其冷卻至室溫。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。急驟層析純化，得到4-(4-((3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(74.3 mg，74%)。m/z (APCI-

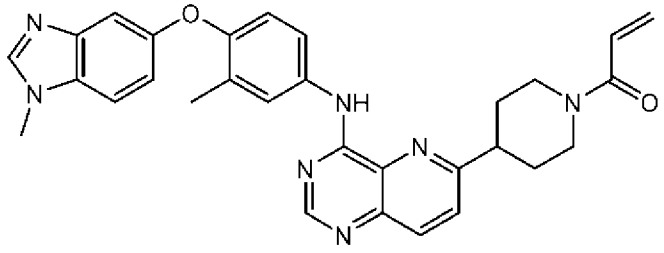
正) M+1 = 588.3。

【0614】 步驟E：在25℃下將TFA (0.48 mL，6.3 mmol)添加至4-(4-((3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(74 mg，0.13 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中後保持2小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到N-(3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(56.3 mg，92%)。m/z (APCI-正) M+1 = 488.2。

【0615】 步驟F：在0℃下將丙烯醯氯(7.5 μL，92 μmol)添加至N-(3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)-6-(哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(56 mg，0.11 mmol)及DIEA (40 μL，0.23 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中。將此混合物在0℃下攪拌30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析純化，得到1-(4-(4-((3-氯-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(23 mg，37%)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 7H), 3.82 - 3.61 (m, 4H)。m/z (APCI-正) M+1 = 542.2。

【0616】

**實例34**



【0617】

**1-(4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向裝備有攪拌棒之壓力管中裝入6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(250 mg，0.6 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(556 mg，1.8 mmol)、二噁烷(6 mL)、2M碳酸鉀水溶液(0.9 mL)及$Pd(PPh_3)_4$ (69.3 mg，0.06 mmol)。此混合物用氬氣吹掃幾分鐘，密封試管，且使混合物升溫至100℃後保持過夜，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析純化，得到4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(264 mg，78%)。m/z (APCI-正) M+1 = 564.3。

【0618】 步驟B：向含有4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(164 mg，0.291 mmol)之壓力管中裝入3 mL甲醇及150 mg皮爾曼氏催化劑。密封試管，且混合物經受氫氣氣球，同時使其升溫至45℃。3.5小時後，使混合物冷卻至室溫且用氮氣吹掃。向混合物中添加甲醇及Celite®，攪拌混合物且經由GF/F濾紙過濾。減壓濃縮濾液，得到4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]

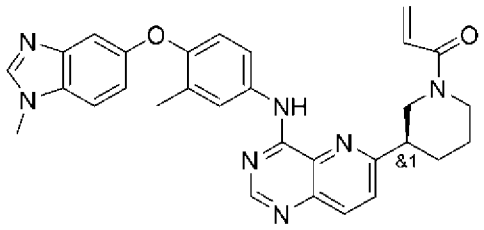
嘧啶-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(130 mg，79%)。m/z (APCI-正) M+1 = 566.3。

【0619】步驟C：在圓底燒瓶中，將4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(130 mg，0.23 mmol)溶解於2 mL DCM中。向其中添加TFA (25當量)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。混合物接著用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(93.4 mg，87%)。m/z (APCI-正) M+1 = 466.3。

【0620】步驟D：在0℃下將丙烯醯氯(2.8 μL，34 μmol)添加至N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20 mg，43 μmol)及DIEA (15 μL，86 μmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中。將溫度維持在0℃下30分鐘。混合物接著用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析純化，得到1-(4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(9.6 mg)。$^1$H NMR δ 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.79 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.80 (m, 2H)。m/z (APCI-正) M+1 = 520.3。

【0621】

**實例35**



【0622】

**1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向壓力管裝入6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100 mg，0.24 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(223 mg，0.72 mmol)、二噁烷(2.4 mL)、3當量2M碳酸鉀水溶液及$Pd(PPh_3)_4$ (27.7 mg，0.024 mmol)。此混合物用氬氣吹掃幾分鐘，密封試管，且使混合物升溫至100℃後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc/水稀釋，用EtOAc萃取，萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析純化，得到5-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(111 mg，82%)。m/z (APCI-正) M+1 = 564.30。

【0623】步驟B：在壓力管中在75℃下，將甲酸銨(90 mg，1.4 mmol)添加至5-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(80 mg，0.14 mmol)及10% Pd/C (80 mg)於MeOH (1.4 mL)中之經攪拌溶液中後保持1小時。使混合物冷卻至室溫。用甲醇稀釋混合物且過濾。減壓

濃縮濾液。所得物質用$CHCl_3$濕磨，且再次過濾以完全移除Pd固體。減壓濃縮濾液，得到3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，87%)。m/z (APCI-正) M+1 = 566.30。

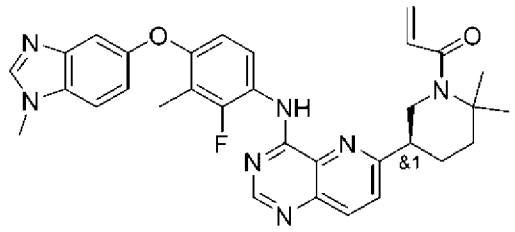
【0624】 步驟C：在20℃下將TFA (0.19 mL，2.5 mmol)添加至3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(70 mg，0.12 mmol)於DCM (1.2 mL)中之經攪拌溶液中後保持2小時。混合物接著用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(49 mg，85%)。m/z (APCI-正) M+1 = 466.25。

【0625】 步驟D：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(6.8 μL，84 μmol)添加至N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(哌啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(49 mg，0.11 mmol)及DIEA (27 mg，0.21 mmol)於DCM (1.1 mL)中之經攪拌溶液中。30分鐘後，混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析純化，得到1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(35 mg，64%)。$^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 - 9.63 (m, 1H), 8.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.09 - 7.75 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.79 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 1H), 4.44 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.71 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.05 - 2.88 (m, 1H), 2.27 (s, 3H),

2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 2H)。m/z (APCI-正) M+1 = 520.30。

【0626】

**實例36**



【0627】

**1-(5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在8 mL小瓶中，將$Irppy_2dtbbpy$ (1.3 mg，1.4 μmol)、$NiBr_2$ dtbbpy (3.4 mg，6.9 μmol)、吡啶(0.02 g，0.2 mmol)及6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40 mg，92 μmol)溶解/懸浮於DMA (1.0 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(63 mg，0.16 mmol)及5-羥基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(35 mg，0.15 mmol)之另一8 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (1.0 mL)。攪拌1分鐘後，穿過隔膜添加吡啶(12 μL，0.15 mmol)，同時劇烈攪拌。攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射4小時(100%強度，1200 rpm攪拌，最大風扇速度)。真空濃縮反應物，且粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用1至10% MeOH/DCM梯度溶離，得到呈固體狀之5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶

-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(33.0 mg，59%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 612.30。

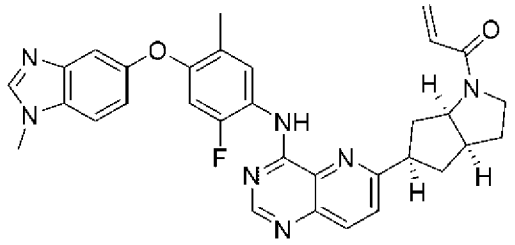
【0628】 步驟B：將TFA (0.21 mL，2.7 mmol)添加至5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(33 mg，54 μmol)於DCM (0.54 mL)中之經攪拌溶液中。攪拌反應混合物2小時。將反應物分配於EtOAc與10% $K_2CO_3$之間。用EtOAc (×3)萃取水相。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。產物不經進一步純化即按原樣用於下一反應中。呈固體狀之6-(6,6-二甲基哌啶-3-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(25.4 mg，92%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 512.30。

【0629】 步驟C：在0℃下將丙烯醯氯(75 μL，0.5莫耳$CH_2Cl_2$，38 μmol)添加至6-(6,6-二甲基哌啶-3-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(24 mg，47 μmol)及DIPEA (16 μL，94 μmol)於DCM中之經攪拌溶液中。攪拌反應物30分鐘。將反應物分配於DCM與10% $K_2CO_3$之間。用DCM (×3)萃取水相。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1%至10% MeOH/DCM梯度溶離，得到呈固體狀之1-(5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(13.5 mg，51%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 6.50 (dd, *J* =

16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.60 - 5.52 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.24 - 2.01 (m, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)；*m/z* (APCI-正) M+1 = 566.2。

【0630】

**實例37**



【0631】

**1-(5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：將5-側氧基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(100 mg，0.45 mmol)添加至無水THF (2.2 mL)中且冷卻至0℃。向此溶液中添加呈於THF中之1M溶液形式之LiHMDS (0.488 mL，0.49 mmol)，接著分兩等份添加Comin試劑(174 mg，0.44 mmol)。在0℃下60分鐘後，TLC分析顯示起始物質耗盡。反應物用鹽水淬滅，且用EtOAc及$H_2O$稀釋。分離各層，且用EtOAc (3×)萃取水層。合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到油狀物。粗殘餘物經由管柱層析純化，用0%至30% EtOAc/庚烷梯度溶離，得到5-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,3a,6,6a-四氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(138.6 mg，87.4%)，其直接用於下一步驟。

【0632】 步驟B：將5-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,3a,6,6a-四氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(138.6 mg，387.9 μmol)、

4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼戊烷) (108.3 mg，426.7 μmol)、乙酸鉀(114.2 mg，1.164 mmol)、1,4-二噁烷(3.879 mL)、$PdCl_2$(dppf)-$CH_2Cl_2$加合物(9.5 mg，11.64 μmol)及dppf (6.45 mg，11.64 μmol)合併，且反應物用氬氣吹掃10分鐘。將反應物密封且在60℃下攪拌16小時。反應物用鹽水淬滅，且分配於EtOAc與水之間。用EtOAc (×3)萃取水相。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用0%至60% EtOAc/庚烷梯度溶離，得到5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3,3a,6,6a-四氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(126 mg，376 μmol，96.9%)。

【0633】步驟C：將6-氯-N-(2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50 mg，0.11 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3,3a,6,6a-四氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(77 mg，0.23 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (13 mg，11 μmol)及$K_2CO_3$ (0.17 mL，2莫耳水溶液，0.34 mmol)溶解於1,4-二噁烷(1.1 mL)中。反應混合物用氬氣鼓泡15分鐘，隨後將反應容器密封且在100℃下攪拌16小時。將反應物冷卻至室溫，接著分配於$CHCl_3$與$H_2O$之間。用$CHCl_3$ (×3)萃取水相。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1%至10% MeOH/DCM梯度溶離，得到5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,3a,6,6a-四氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(62.2 mg，102 μmol，89%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 608.2。

【0634】步驟D：將Pd/C (109 mg，10% Wt，102 μmol)及甲酸銨(64.5 mg，1.02 mmol)添加至5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]

咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,3a,6,6a-四氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(62.2 mg，102 μmol)於甲醇(1.02 mL)中之經攪拌溶液中，且在64℃下攪拌1小時，隨後冷卻至室溫。反應物經由矽藻土過濾且濃縮。將粗物質溶解於最少量之$CHCl_3$中以使任何殘餘甲酸銨沈澱，且過濾。產物5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(50.5 mg，81%)不經進一步純化即直接用於下一反應中。*m/z* (APCI-正) M+1 = 610.3。

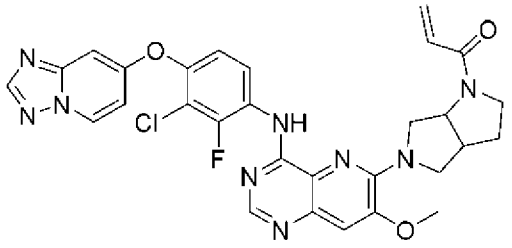
【0635】 步驟E：將TFA (0.13 mL，1.6 mmol)添加至5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(50 mg，82 μmol)於DCM (0.82 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在室溫下攪拌2小時。反應物用10% $K_2CO_3$淬滅且用EtOAc萃取。產物N-(2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(八氫環戊[b]吡咯-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(36.3 mg，87%)不經進一步純化即直接用於下一反應中。*m/z* (APCI-正) M+1 = 510.2。

【0636】 步驟F：在0℃下將丙烯醯氯(0.12 mL，0.4莫耳，47 μmol)添加至N-(2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-(八氫環戊[b]吡咯-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(30 mg，59 μmol)及DIPEA (21 μL，0.12 mmol)於DCM (0.59 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在此溫度下攪拌30分鐘。反應物用10% $K_2CO_3$淬滅且用DCM萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物藉由逆相製備型HPLC純化，用0%至40%乙腈(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)梯度溶離，得到呈固體狀之1-(5-

(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(4.8 mg，8.5 μmol，14%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 - 9.15 (m, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 1H), 8.62 - 8.53 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 6.60 - 6.42 (m, 1H), 6.36 (ddd, *J* = 19.0, 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (ddd, *J* = 12.2, 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.11 - 2.67 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 - 1.80 (m, 4H) [NMR指示醯胺之旋轉異構物]；*m/z* (APCI-正) M+1 = 564.2。

【0637】

**實例38**



【0638】

**1-(5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向25 mL圓底燒瓶中裝入4-氯-7-甲氧基-6-(甲硫基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.15 g，0.63 mmol)、4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯胺(0.18 g，0.63 mmol)及丙-2-醇(3.1 mL)。將混合物在70℃下攪拌1小時，接著用25% IPA/$CHCl_3$稀釋，且用飽和碳酸氫鈉水溶

液洗滌一次。有機物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，接著藉由管柱層析(0至10% MeOH/DCM)純化，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(甲硫基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.29 g，95%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 484.1。

【0639】 步驟B：向25 mL圓底燒瓶中裝入N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(甲硫基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.16 g，0.33 mmol)及DCM (3.3 mL，0.33 mmol)，且在攪拌下將其冷卻至0℃。將m-CPBA (70% wt於水中，94 mg，0.38 mmol)添加至燒瓶中，且將混合物在0℃下攪拌90分鐘。反應物用DCM稀釋，且用飽和硫代硫酸鈉水溶液洗滌一次，並且用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次。有機物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈碸(25%)、亞碸(75%)及雜質之混合物的N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(甲基亞磺醯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.19 g，112%)，其以粗物質形式使用。

【0640】 步驟C：向裝備有攪拌棒之打蘭小瓶中裝入N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(甲基亞磺醯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(25 mg，50 μmol)、DMA (0.20 mL)、休尼格氏鹼(44 μL，0.25 mmol)及六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯HCl (37 mg，0.15 mmol)。將混合物加熱至140℃後保持2小時。將物質乾燥裝載至矽膠上且藉由管柱層析(0至10% MeOH/DCM)純化，得到5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(8.4 mg，26%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 648.2。

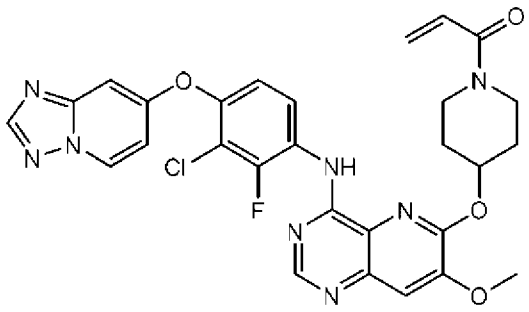
【0641】步驟D：向裝備有攪拌棒之打蘭小瓶中裝入5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(8 mg，12 μmol)及DCM (0.12 mL)。將混合物冷卻至0℃，且將TFA (19 μL，0.25 mmol)添加至攪拌之溶液中。移除冰浴，且將混合物在室溫下攪拌2小時。用乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋混合物。有機物經$Na_2SO_4$乾燥且真空濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(7 mg，100%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 548.2。

【0642】步驟E：向打蘭小瓶中裝入N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(9 mg，16 μmol)、DCM (0.16 mL)及休尼格氏鹼(3.4 μL，20 μmol)。攪拌溶液且將其冷卻至0℃，接著逐滴添加丙烯醯氯(12 μL，12 μmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌4小時。將反應物乾燥裝載至矽膠上且藉由管柱層析(0至10% MeOH/DCM)純化，得到1-(5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(1.42 mg，13%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 602.2。1H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 8.96 - 8.90 (m, 2H), 8.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.22 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.53 - 6.36 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 4H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 3H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.12 -

2.02 (m, 1H)。

【0643】

**實例39**



【0644】

**1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

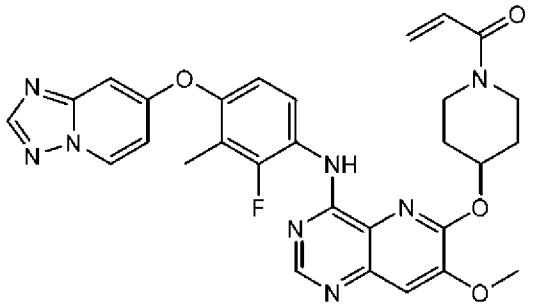
步驟A：向裝備有攪拌棒之打蘭小瓶中裝入N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(甲基亞磺醯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(25 mg，50 μmol)、DMA (0.20 mL)及4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(81 mg，0.40 mmol)。將混合物冷卻至0℃，且將NaH (60% wt於礦物油中) (8.0 mg，0.20 mmol)添加至攪拌之溶液中。移除冰浴，且將混合物在40℃下攪拌2小時，接著在50℃下攪拌1小時。將物質乾燥裝載至矽膠上且藉由管柱層析(Redisep 12 g，0至10% MeOH/DCM)純化，得到4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(17 mg，52%)。m/z (APCI-正) M+1 = 637.2。

【0645】 根據實例38步驟D至E合成，得到1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧 基)哌 啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(5.9 mg，30%)。m/z (APCI-正)

M+1 = 591.3。1H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 8.97 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.84 - 8.78 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.58 - 5.49 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H)。

【0646】

**實例40**



【0647】

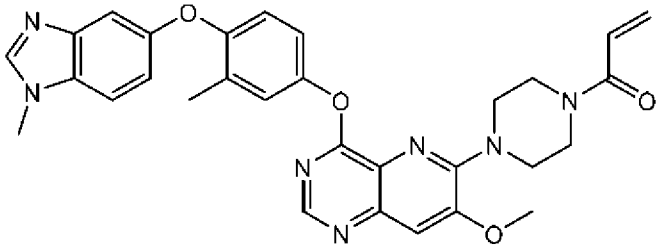
**1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向裝備有攪拌棒之25 mL圓底燒瓶中裝入4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(98 mg，043 mmol)、IPA (2.1 mL)及4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯胺(0.11 g，0.43 mmol)。將混合物加熱至60℃後保持2小時。物質用25% IPA/$CHCl_3$稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由管柱層析(0至10% MeOH/DCM)純化，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.19 g，99%)。m/z (APCI-正) $M^+1$ = 452.1。

【0648】根據實例39，在步驟A中用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(甲基亞磺醯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺來合成，得到1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧 啶-6-基)氧 基)哌 啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(3.8 mg，45%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 571.2。1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.60 - 5.50 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 6H), 2.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0649】

**實例41**



【0650】

**1-(4-(7-甲氧基-4-(3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯氧基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

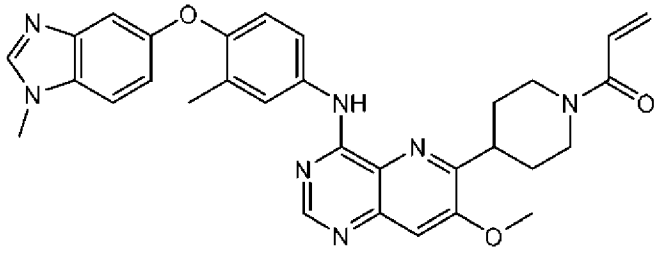
步驟A：向圓底燒瓶中裝入4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.15 g，0.65 mmol)、3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯

酚(0.17 g，0.65 mmol)、DMA (3.3 mL)及$Cs_2CO_3$ (0.43 g，1.3 mmol)。在攪拌下將混合物加熱至80℃後保持4小時，接著用水稀釋。經由真空過濾收集所得固體，得到6-氯-7-甲氧基-4-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.19 g，63%)。m/z (APCI-正) M+1 = 448.2。

【0651】 根據實例38步驟C至E，用6-氯-7-甲氧基-4-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-7-甲氧基-6-(甲基亞磺醯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺來合成，得到1-(4-(7-甲氧基-4-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯氧基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(1.8 mg，61%)。m/z (APCI-正) M+1 = 552.3。1H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 8.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 4H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

【0652】

**實例42**



【0653】

**1-(4-(7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)**

**胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向裝備有攪拌棒之25 mL圓底燒瓶中裝入3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(0.18 g，0.72 mmol)、4,6-二氯-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.17 g，0.72 mmol)及2-丙醇(3.6 mL)。將混合物在70℃下攪拌1小時，接著用25% IPA/$CHCl_3$稀釋。有機物用2M飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，得到6-氯-7-甲氧基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.32 g，定量)。m/z (APCI-正) $M^+1$ = 447.2。

【0654】 步驟B：向圓錐形玻璃微波容器中裝入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(28 mg，90 μmol)、6-氯-7-甲氧基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20 mg，45 μmol)、1,4-二噁烷(0.45 mL)、$K_2CO_3$ (19 mg，0.13 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$ (7.8 mg，6.7 μmol)。混合物用氬氣鼓泡，接著將其加熱至100℃後保持16小時。物質藉由管柱層析(0至10% MeOH/DCM)直接純化，得到4-(7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(19 mg，72%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 594.4。

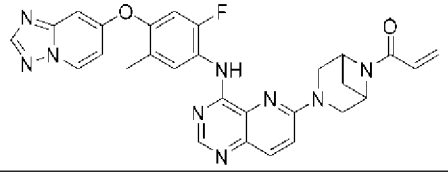
【0655】 步驟C：向裝備有攪拌棒之小瓶中裝入4-(7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(19 mg，32 μmol)、甲醇(0.32 mL)、甲酸銨(20 mg，0.32 mmol)及鈀(10% wt於碳上，34 mg，32 μmol)。將混合物加熱至70℃後保持1小時。物質用DCM稀釋且過濾，得到4-(7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺

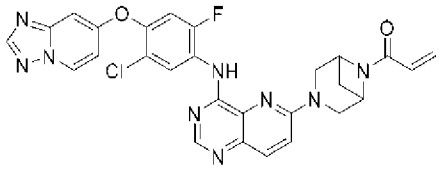
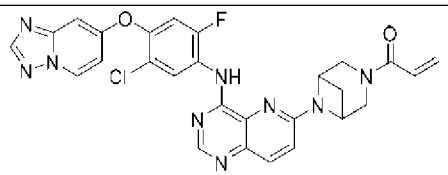
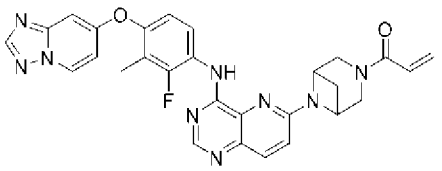
基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(19 mg，100 %)，其不經進一步純化即繼續用於後續步驟。m/z (APCI-正) $M^+1$ = 596.3。

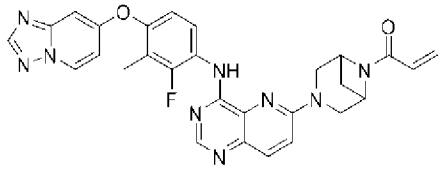
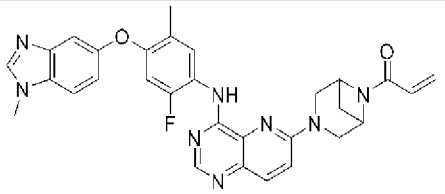
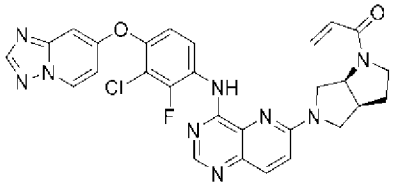
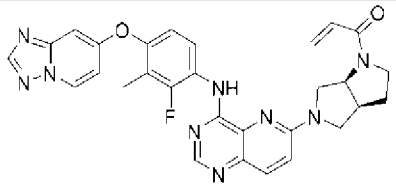
【0656】 其餘步驟遵循實例38步驟D至E，用4-(7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯代替5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯，得到1-(4-(7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1.3 mg，28%)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 550.3。1H NMR (400 MHz, cdcl3) δ 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (d, J = 13.0 Hz, 3H)。

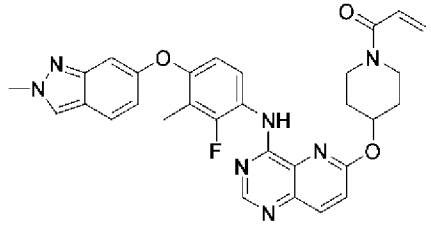
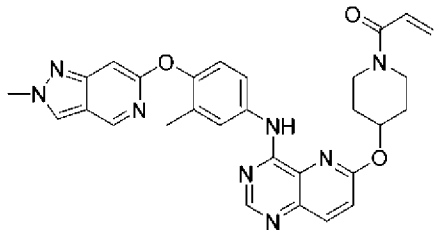
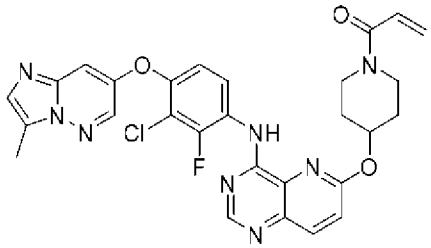
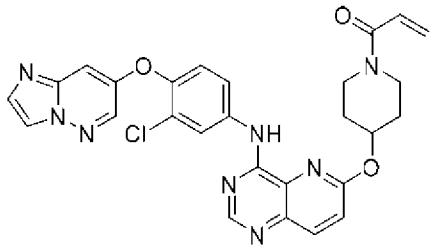
【0657】 本發明之其他化合物藉由修改上文所例示之方法來製備，且展示於下表2中。表2中之方法係指上文之實例編號程序，其中該表中之化合物係以與該實例類似之程序，改變適當中間體或反應物來製備。

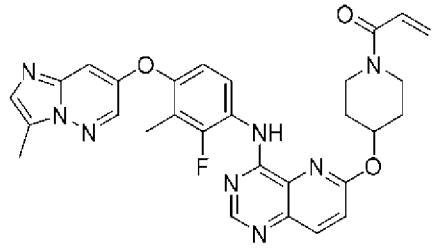
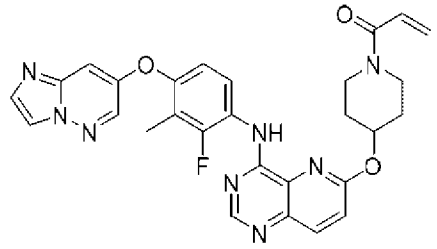
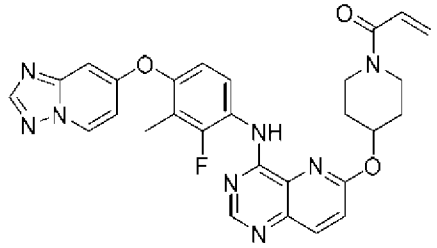
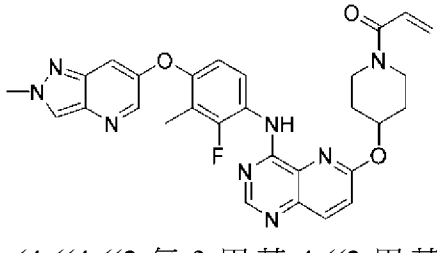
表2

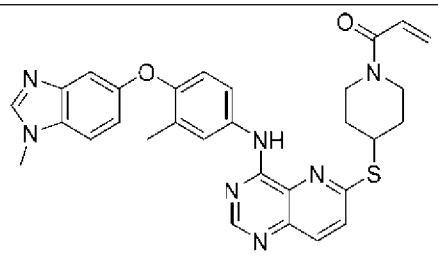
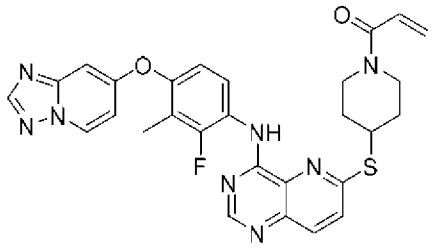
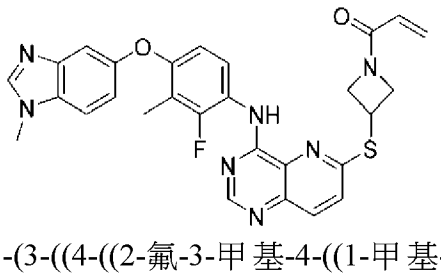
| 實例編號(方法) | 結構；IUPAC名稱 | LCMS $M^+1$ | $^1H$ NMR (ppm)；$^{19}F$ NMR (ppm)；旋光度；對掌性HPLC/SFC條件 |
|---|---|---|---|
| 43<br>(實例25) |  | 538.2 | $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.96 (dd, *J* = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 20.7 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.3 Hz, |

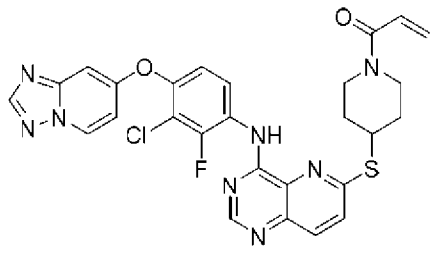
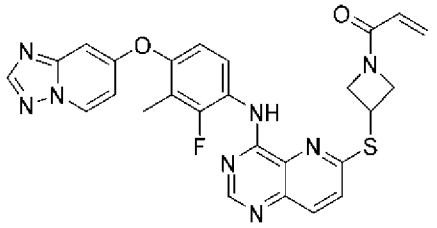
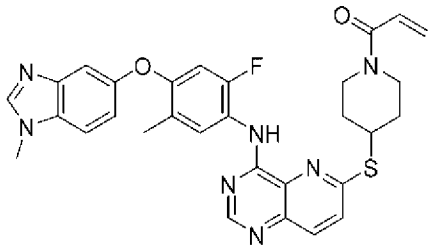
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | | 1H), 7.36 (dd, *J* = 17.5, 10.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.76 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) |
| 44<br>(實例25) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H) |
| 45<br>(實例25) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.46 (dd, *J* = 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.16 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.95 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) |
| 46<br>(實例25) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.79 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.47 (dd, *J* = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 2.95 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* |

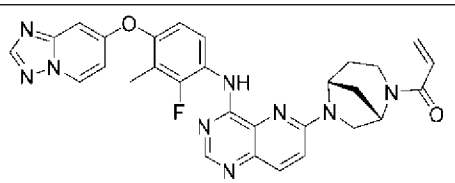
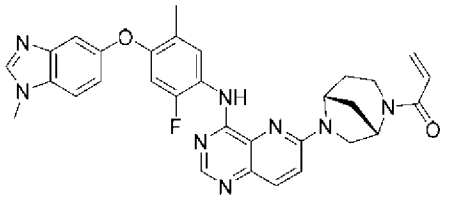
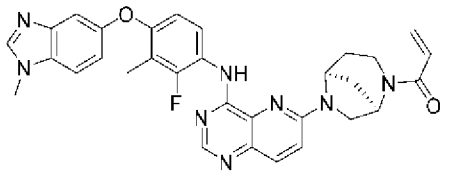
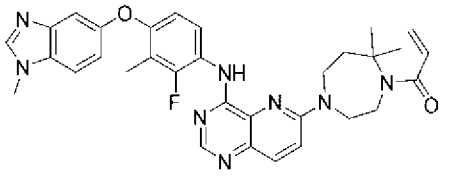
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | = 2.1 Hz, 3H), 1.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) |
| 47<br>(實例25) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.84 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) |
| 48<br>(實例25) |  <br>1-(3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) |
| 49<br>(實例26) |  <br>1-((3*aS*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.2 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 3H), 7.95 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.77 - 6.53 (m, 1H), 6.27 - 6.13 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.89 - 4.51 (m, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.25 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.77 (m, 1H)。 |
| 50<br>(實例26) |  <br>1-((3*aS*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3- | 552.39 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.10 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.73 - 6.52 (m, 1H), |

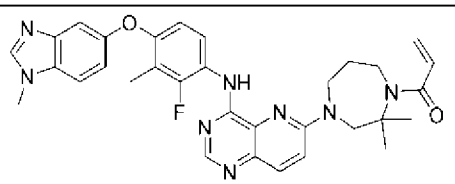
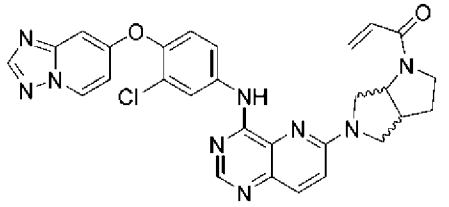
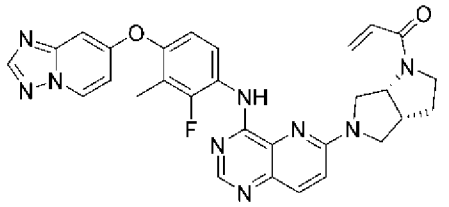
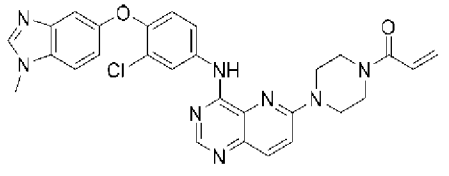
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | | 6.19 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.59 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.88 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.21 (s, 4H),1.93 (s, 1H) |
| 51<br>(實例26) |  <br>1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.4 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.40 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.80 (m, 4H), 6.12 (dd, *J* = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.65 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.07 - 3.87 (m, 2H), 3.61 - 3.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 2H) |
| 52<br>(實例26) |  <br>1-(4-((4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 537.2 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.6, 16.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.83 (m, 2H) |
| 53<br>(實例26) |  <br>1-(4-((4-((3-氯-2-氟-4-((3-甲基咪唑并[1,2-b]嗒哄-7-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 575.2 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.51 - 12.09 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (dd, *J* = 10.5, 16.7 Hz, 2H), 6.12 (dd, *J* = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 2H), 4.07 - 3.83 (m, 2H), 3.61 - 3.36 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 2H) |
| 54<br>(實例26) |  <br>1-(4-((4-((3-氯-4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒哄-7-基氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基) | 543.3 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 6.12 (dd, *J* = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.93 - 5.85 (m, 1H), 5.69 (dd, *J* = 2.5, 10.5 Hz, |

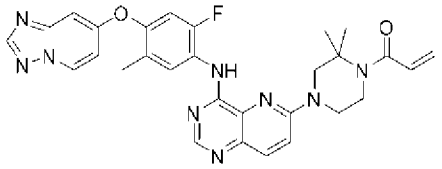
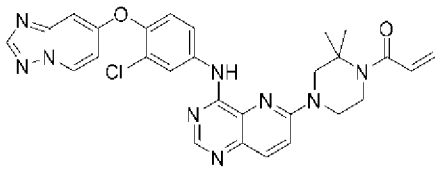
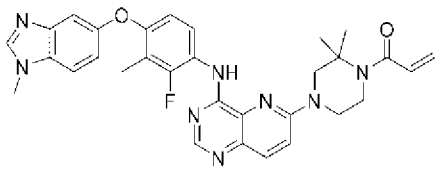
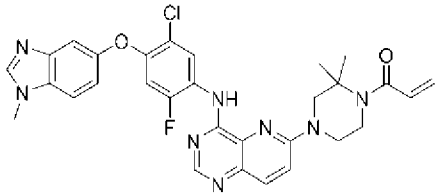
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 丙-2-烯-1-酮 | | 1H), 4.04 - 3.80 (m, 2H), 3.74 - 3.40 (m, 2H), 2.22 - 1.99 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 2H) |
| 55<br>(實例26) |  <br>1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基咪唑并[1,2-*b*]嗒咔-7-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 555.3 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (t, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, $J$ = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.65 (m, 2H), 4.07 - 3.85 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 2.30 - 2.02 (m, 9H), 1.80 - 1.62 (m, 2H) |
| 56<br>(實例26) |  <br>1-(4-((4-((2-氟-4-(咪唑并[1,2-*b*]嗒咔-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 541.32 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 8.54 (s, 1H), 8.31 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.07 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.22 (dd, $J$ = 2.1, 16.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, $J$ = 2.0, 10.7 Hz, 1H), 5.70 - 5.61 (m, 1H), 4.12 - 3.90 (m, 2H), 3.65 (d, $J$ = 8.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.91 (s, 2H) |
| 57<br>(實例26) |  <br>1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 541.3 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.41 (s, 1H), 8.98 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (t, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, $J$ = 2.7, 7.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, $J$ = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 2H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.63 - 3.33 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 5H), 1.72 (s, 2H) |
| 58<br>(實例26) |  <br>1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.3 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.42 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 8.45 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, $J$ = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, $J$ = 2.6, 10.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.23 (d, $J$ = 2.0 Hz, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H) |

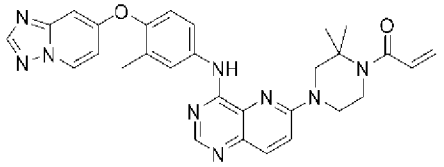
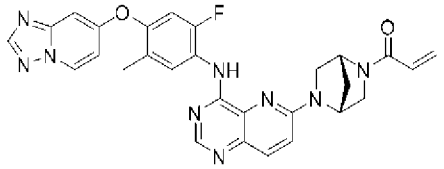
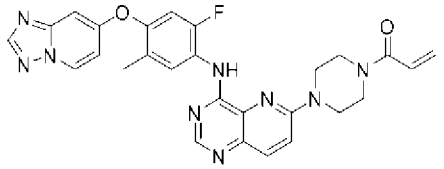
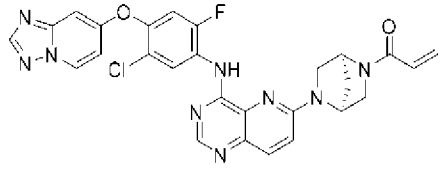
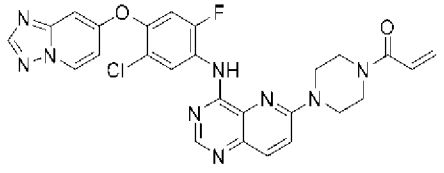
| | | | |
|---|---|---|---|
| 59<br>(實例28) |  <br>1-(4-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (ddd, J = 13.2, 6.0, 3.4 Hz, 2H), 1.90 (ddt, J = 14.2, 9.5, 4.7 Hz, 2H) |
| 60<br>(實例28) |  <br>1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 557.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.91 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 2H) |
| 61<br>(實例28) |  <br>1-(3-((4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 542.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 3H) |

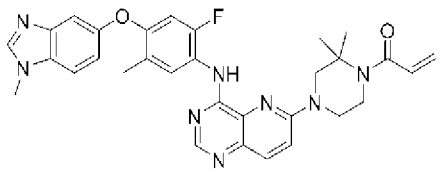
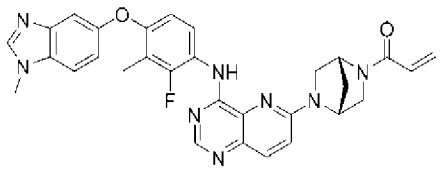
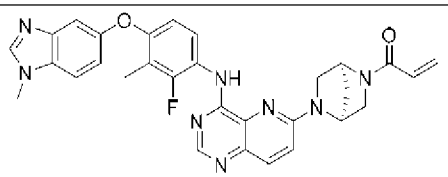
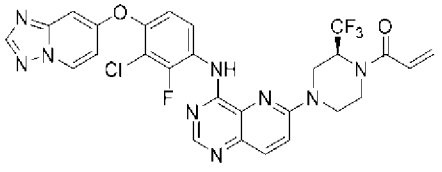
| | | | |
|---|---|---|---|
| 62<br>(實例28) |  <br>1-(4-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 577.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 9.06 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H) |
| 63<br>(實例28) |  <br>1-(3-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 529.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.87 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.68 (tt, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 2.1 Hz, 3H) |
| 64<br>(實例28) |  <br>1-(4-((4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 570.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.23 (tt, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 2H) |

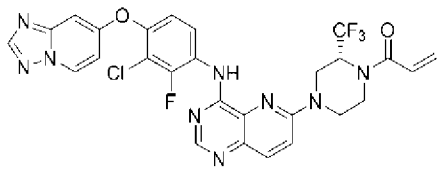
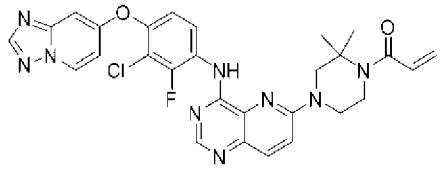
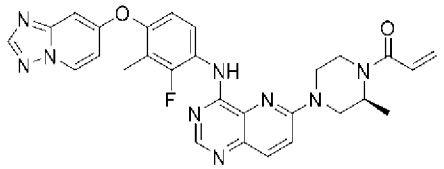
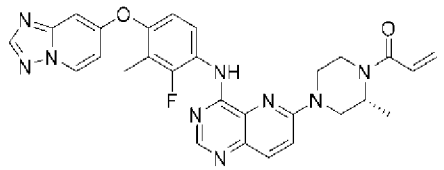
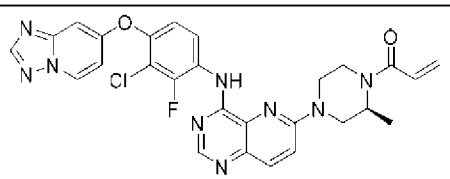
| | | | |
|---|---|---|---|
| 65<br>(實例29) |  <br>1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.71 - 6.51 (m, 1H), 6.34 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.00 - 4.45 (m, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.36 - 2.85 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 2.20 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.05 - 1.81 (m, 2H) |
| 66<br>(實例29) |  <br>1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.95 - 4.42 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.53 (m, 2H), 3.32 - 2.86 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.77 (m, 2H) |
| 67<br>(實例29) |  <br>1-((1*R*,5*S*)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.70 - 6.51 (m, 1H), 6.35 - 6.29 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.93 - 4.45 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 3.35 - 2.86 (m, 1H), 2.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.80 (m, 2H) |
| 68<br>(實例29) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7,7-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 581.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.52 (m, 2H), 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.89 |

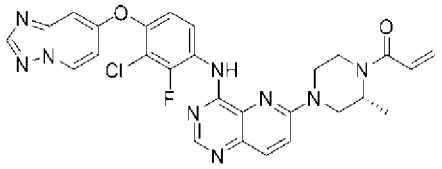
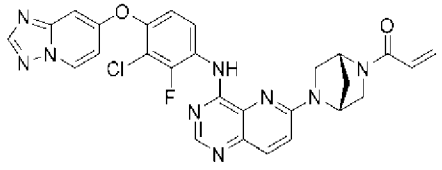
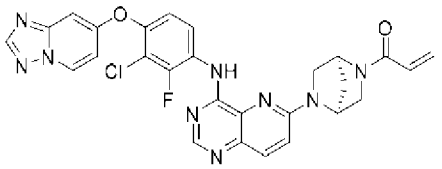
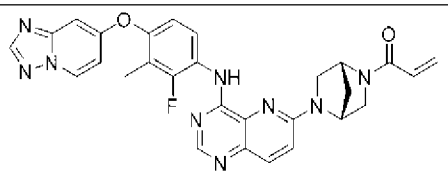
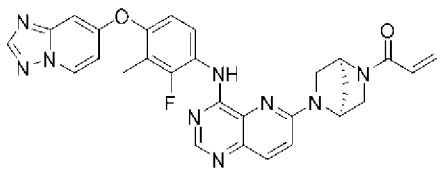
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | - 3.83 (obs m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.55 (s, 6H) |
| 69<br>(實例29) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 581.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.61 (s, 6H) |
| 70<br>(實例30) |  <br>1-(5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.47 (m, 2H), 5.75 (dd, J=8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.86 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 1H) |
| 71<br>(實例30) |  <br>1-((3*aR*,6*aR*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.47 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.87 (m, 6H), 3.21 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (d, J= 2.1 Hz, 3H), 2.08 (m, 1H) |
| 72<br>(實例30) |  <br>1-(4-(4-((3-氯-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 541.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.7 Hz, 1H), 7.02 (m, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 6H) |

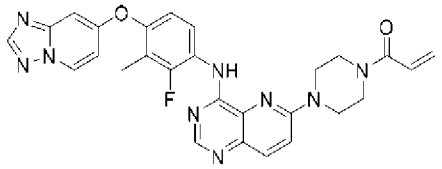
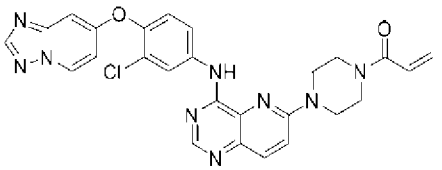
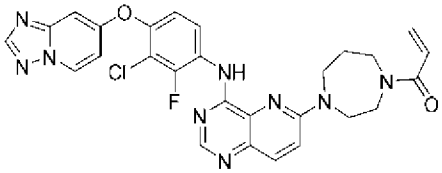
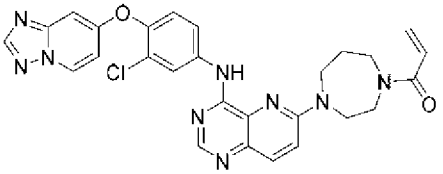
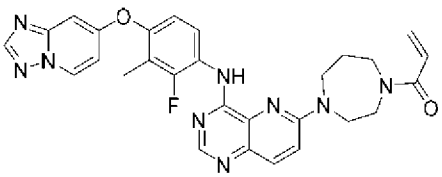
| | | | |
|---|---|---|---|
| 73<br>(實例31) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.89 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=11.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.57 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.27 (d, 3H), 1.61 (s, 6H) |
| 74<br>(實例31) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, 16.8, 10.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.87 (m, 4H), 1.63 (s, 6H) |
| 75<br>(實例31) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 567.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.98 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (m, 5H), 2.29 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H) |
| 76<br>(實例31) |  <br>1-(4-(4-((5-氯-2-氟-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 587.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.79 (d, J=11.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J=5.7 Hz, 2H) 3.88 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (t, J=3.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H) |

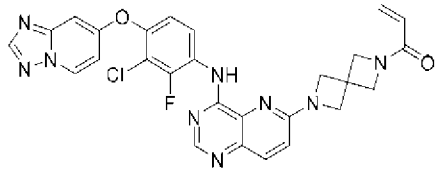
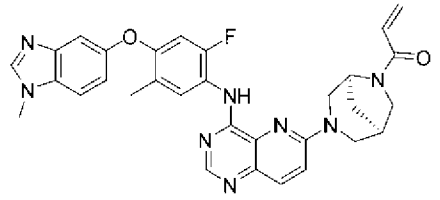
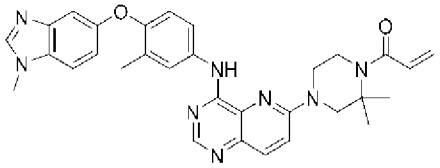
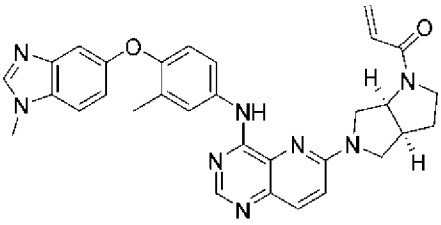
| | | | |
|---|---|---|---|
| 77<br>(實例31) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 536.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.62, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=17.2, 9.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H) 3.89 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.63 (s, 6H) |
| 78<br>(實例30) |  <br>1-((1*R*,4*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (m, 1H), 8.88 (dd, J=9.0, 4.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (dd, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.28 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=10.3, 1.9 Hz, 1H), 3.76 (m, 4H) 3.64 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (m, 3H) |
| 79<br>(實例30) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 526.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=11.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.64 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.86 (m, 8H) 2.27 (s, 3H) |
| 80<br>(實例30) |  <br>1-((1*S*,4*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.39 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.77 (m, 4H) 2.14 (m, 3H) |
| 81<br>(實例30) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 546.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J=10.9, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.64 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 8H) |

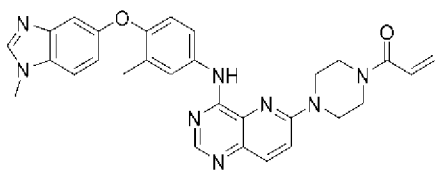
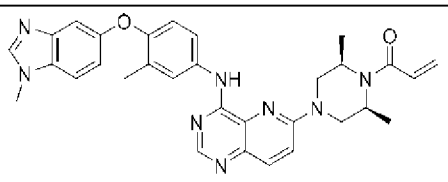
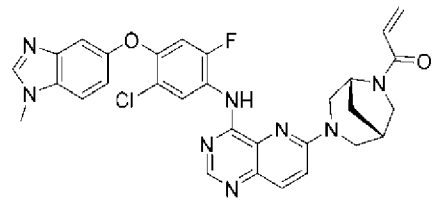
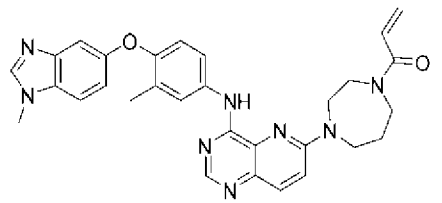
| | | | |
|---|---|---|---|
| 82<br>(實例31) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 567.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.63 (m, 2H), 7.98 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.3 Hz, 1H) 7.05 (dd, J=8.8 , 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=11.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.87 (m, 5H), 3.81 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (s, 6H) |
| 83<br>(實例30) |  <br>1-((1*R*,4*R*)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.3 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.67 (ddd, J=22.3, 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (s, J=1.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 3H), 2.06 (m, 2H) |
| 84<br>(實例30) |  <br>1-((1*S*,4*S*)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.3 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.67 (ddd, J=22.3, 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (s, J=1.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 2.23 (d, J=2.0 Hz, 3H), 2.06 (m, 2H) |
| 85<br>(實例30) |  <br>(*S*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-(三氟甲基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 614.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J=3.4 Hz, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (dd, J=16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.57 (m, 4H) |

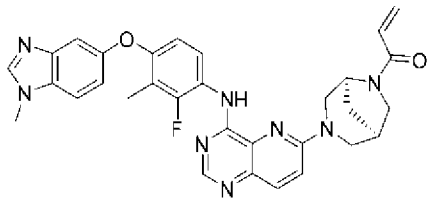
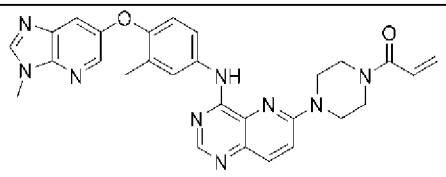
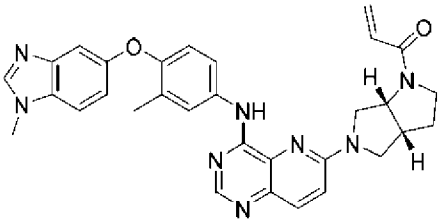
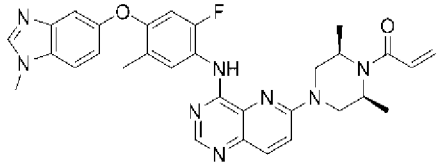
| | | | |
|---|---|---|---|
| 86<br>(實例30) |  <br>(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-(三氟甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 614.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J=3.4 Hz, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (dd, J=16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.88 (d, J=10.5 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.57 (m, 4H) |
| 87<br>(實例31) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 574.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, J=3.5 Hz, 1H), 9.01 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 6H), 1.62 (s, 6H) |
| 88<br>(實例30) |  <br>(*S*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 540.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.02 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.3, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H) |
| 89<br>(實例30) |  <br>(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 540.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.02 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.3, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (dd, J=9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H) |
| 90<br>(實例30) |  <br>(*S*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 560.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 9.00 (t, J=8.92 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, |

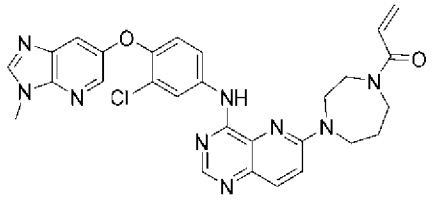
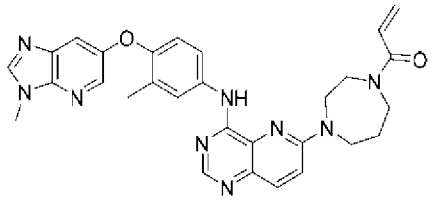
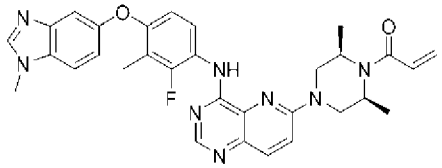
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 4.35 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H) |
| 91<br>(實例30) |  <br>(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 560.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 9.00 (t, J=8.92 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 3H) |
| 92<br>(實例30) |  <br>1-((1*R*,4*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.1 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (m, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.42 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.13 (m, 4H) |
| 93<br>(實例30) |  <br>1-((1*S*,4*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.2 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (m, 1H), 9.00 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.42 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.13 (m, 4H) |
| 94<br>(實例30) |  <br>1-((1*R*,4*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, J=16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J=16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J=16.8, 10.1 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.07 (m, 1H) |
| 95<br>(實例30) |  <br>1-((1*S*,4*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并 | 538.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, J=16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, |

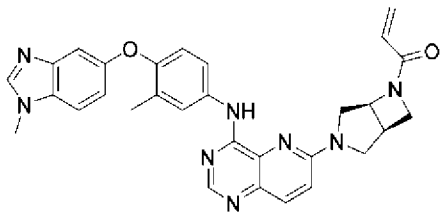
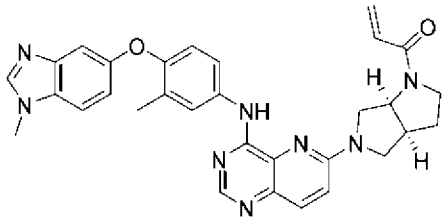
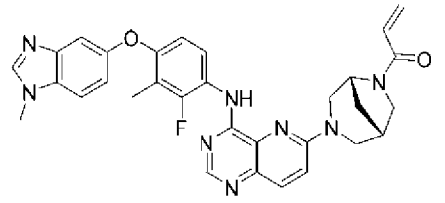
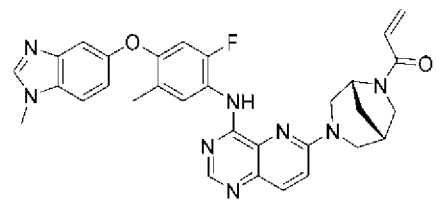
| | | | |
|---|---|---|---|
| | [1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | | J=16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J=16.8, 10.1 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.07 (m, 1H) |
| 96<br>(實例30) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 526.2 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (m, 1H), 8.81 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.65 (dd, J=16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), (m, 1H), 3.85 (m, 8H), 2.21 (m, 3H)；*m/z* (APCI-正) M+1 = 526.2 |
| 97<br>(實例30) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 528.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J= 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.6, 0.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 8H) |
| 98<br>(實例30) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 560.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.40 (dd, J=16.6, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 3.96 (m, 6H), 3.58 (m, 2H), 2.16 (m, 2H) |
| 99<br>(實例30) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 542.2 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.45 (m, 3H), 8.12 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.10 (dd, J=16.6, 2.5 Hz, 1H), 5.65 (dd, J=10.3, 2.5 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.82 (m, 5H), 3.52 (m, 3H) |
| 100<br>(實例30) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡 | 540.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (m, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), |

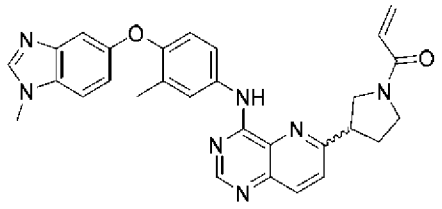
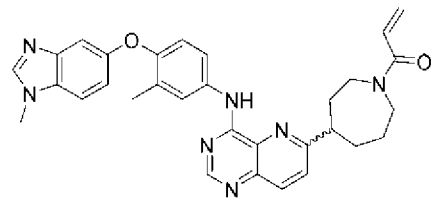
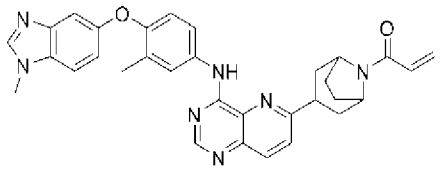
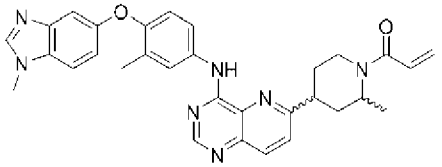
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 5.67 (m, 1H), 3.92 (m, 6H), 3.57 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.15 (m, 2H) |
| 101 |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (m, 1H), 8.98 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.38 (dd, J=17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, J=17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.41 (m, 8H) |
| 102<br>(實例33) |  <br>1-((1R,5S)-3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.90 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.68 - 8.55 (m, 2H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.33 (m, 2H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.55 - 4.08 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.28 (m, 3H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.71 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 1H)。 |
| 103<br>(實例33) |  <br>1-(2,2-二甲基-4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 549.30 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.56 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2fH), 7.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 7H), 2.34 (s, 2H), 1.61 (s, 6H)。 |
| 104<br>(實例33) |  <br>外消旋-1-((3*aR*,6*aR*)-5-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 547.30 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 - 9.14 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.56 (m, 1H), 6.26 - 6.13 (m, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 4.83 - 4.49 (m, 1H), 4.21 - 3.79 (m, 5H), 3.79 - 3.47 (m, 3H), 3.29 - 3.00 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - |

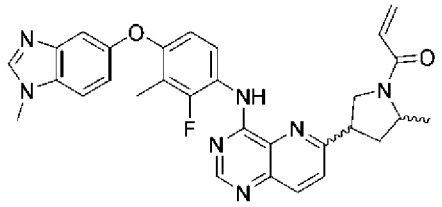
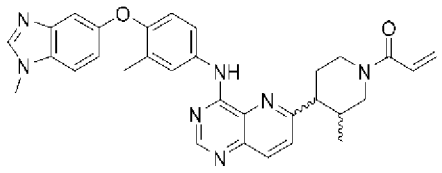
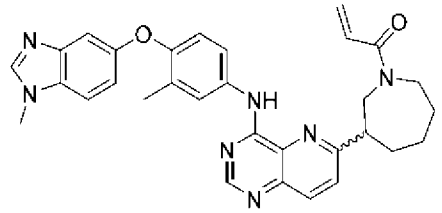
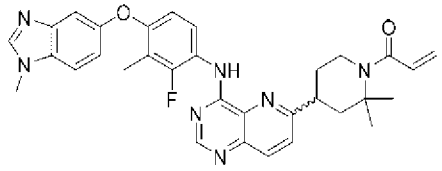
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.78 (m, 1H)。 |
| 105<br>(實例33) |  <br>1-(4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 521.30 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 7H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)。 |
| 106<br>(實例33) |  <br>1-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基-4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 549.30 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.56 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (dd, J = 13.3, 4.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。 |
| 107<br>(實例33) |  <br>1-((1*S*,5*R*)-3-(4-((5-氯-2-氟-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 585.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 - 9.02 (m, 1H), 8.92 - 8.85 (m, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.63 - 6.28 (m, 2H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 4.92-4.08 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.49 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 1H), 2.28 - 1.80 (m, 2H)。 |
| 108<br>(實例33) |  <br>1-(4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 535.3 | 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (dt, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.63 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 0.5H), 5.85 (d, J = 16.5 Hz, 0.5H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 0.5H), 5.45 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 4.16 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, |

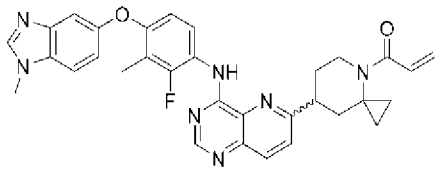
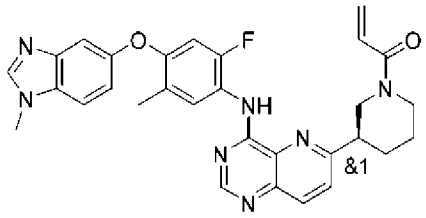
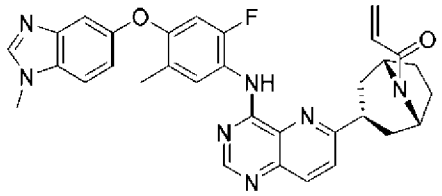
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 5H), 3.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.51 (dt, J = 18.0, 6.0 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 3H)。 |
| 109<br>(實例33) |  <br>1-((1*R*,5*S*)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.60 - 8.56 (m, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.66 - 6.31 (m, 2H), 5.86 - 5.53 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.63 - 4.11 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.33 (m, 3H), 3.28 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.73 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 3H), 2.25 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 1H)。 |
| 110<br>(實例33) |  <br>1-(4-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 521.75 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 7H), 3.75 - 3.71 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。 |
| 111<br>(實例33) |  <br>1-((3*aR*,6*aR*)-5-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 547.30 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 - 9.14 (m, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, $^1$H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.56 (m, 1H), 6.26 - 6.13 (m, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 4.87 - 4.49 (m, 1H), 4.22 - 3.80 (m, 5H), 3.80 - 3.47 (m, 4H), 3.25 - 3.03 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 1H)。 |
| 112<br>(實例33) |  <br>1-((2*S*,6*R*)-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶- | 567.30 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), |

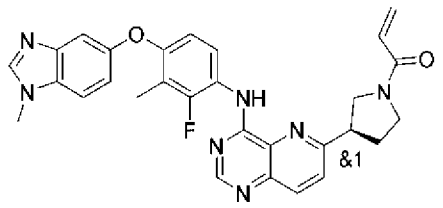
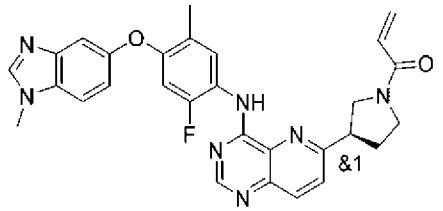
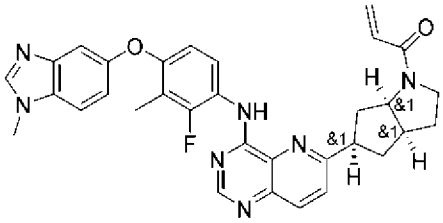
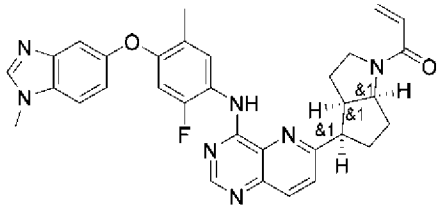
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 6-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 5.75 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。 |
| 113<br>(實例33) |  <br>1-(4-(4-((3-氯-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 556.15 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.70 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J = 26.8, 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 0.5H), 5.84 (d, J = 16.8 Hz, 0.5H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 0.5H), 5.44 (d, J = 10.7 Hz, 0.5iH), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 5H), 3.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.51 (dt, J = 18.4, 6.0 Hz, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H)。 |
| 114<br>(實例33) |  <br>1-(4-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 536.30 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 - 9.18 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 3H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.63 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 0.5 H), 5.84 (dd, J = 16.7, 2.1 Hz, 0.5H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 0.5H), 5.45 (d, J = 10.7 Hz, 0.5H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 5H), 3.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.51 (dt, J = 17.9, 6.0 Hz, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 2H)。 |
| 115<br>(實例33) |  <br>1-((2*S*,6*R*)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 567.30 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61 - 8.54 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。 |

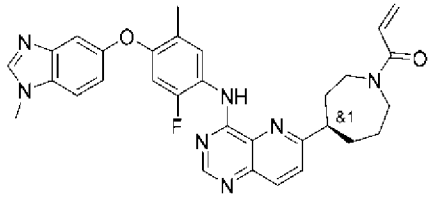
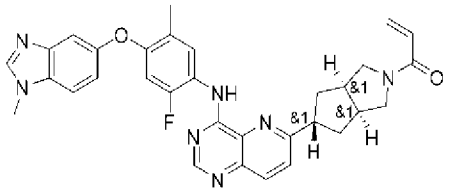
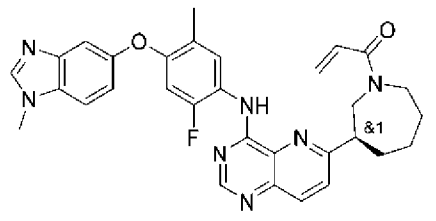
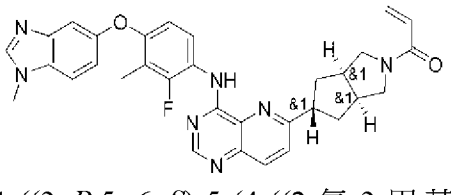
| | | | |
|---|---|---|---|
| 116<br>(實例33) |  <br>1-((1*R*,5*S*)-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 533.20 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 - 9.24 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 0.5H), 6.27 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 0.5H), 6.13 (ddd, J = 21.0, 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.81 - 5.57 (m, 0.5H), 5.25 - 5.18 (m, 0.5H), 5.01 - 4.93 (m, 0.5H), 4.50 - 4.26 (m, 2.5H), 4.15 - 4.07 (m, 0.5H), 3.92 (d, 0.5H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 10.2, 3.7 Hz, 0.5H), 3.42 - 3.23 (m, 3H), 2.25 (s, 3H)。 |
| 117<br>(實例33) |  <br>1-((3*aS*,6*aS*)-5-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 547.30 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 - 7.69 (m, 3H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.28 - 6.82 (m, 4H), 6.79 - 6.51 (m, 1H), 6.32 - 6.07 (m, 1H), 5.86 - 5.57 (m, 1H), 4.88 - 4.48 (m, 1H), 4.25 - 3.52 (m, 8H), 2.33 - 1.66 (m, 4H)。 |
| 118<br>(實例33) |  <br>1-((1*S*,5*R*)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 - 8.92 (m, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 2H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.33 (m, 2H), 5.82 - 5.60 (m, 1H), 4.84 - 4.83 (m, 1H), 4.57 - 4.12 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.50 (m, 2H), 3.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 1H), 2.98 - 2.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 1H)。 |
| 119<br>(實例33) |  <br>1-((1*S*,5*R*)-3-(4-((2-氟-5-甲基-4- | 565.3 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 2H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.61 - 6.31 (m, 2H), 5.79 - 5.61 (m, 1H), |

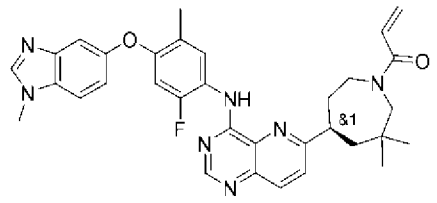
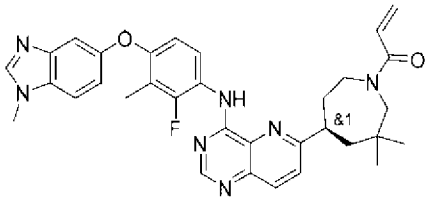
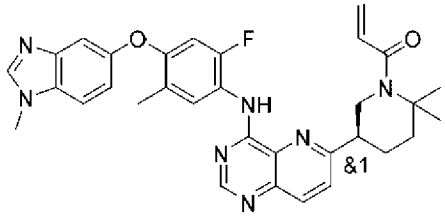
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | | 4.79 (s, 1jH), 4.54 - 4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.26 - 3.07 (m, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H)。 |
| 120<br>(實例34) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 506.3 | $^1$H NMR δ 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 7.97 - 7.72 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (ddd, J = 29.4, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.60 (m, 6H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。 |
| 121<br>(實例34) |  <br>1-(4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 534.20 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 - 9.70 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.94 - 7.75 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.72 (m, 2H), 6.15 (ddd, J = 16.6, 5.3, 2.5 Hz, 1H), 5.78 - 5.63 (m, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 1H), 3.96 - 3.44 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 2.23 - 1.64 (m, 6H)。 |
| 122<br>(實例35) |  <br>1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 546.30 | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 - 9.64 (m, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.24 - 7.97 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.84 - 6.71 (m, 1H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.77 - 4.45 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 8H) |
| 123<br>(實例35) |  <br>1-(2-甲基-4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基) | 533.90 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 - 8.97 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.58 (m, 1H), |

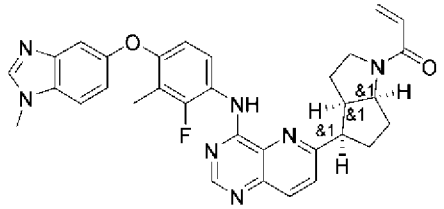
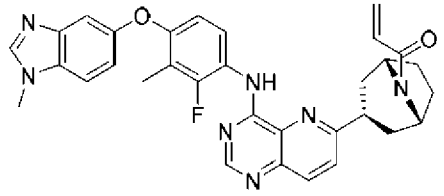
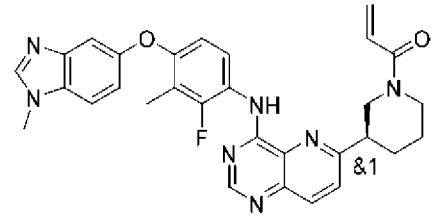
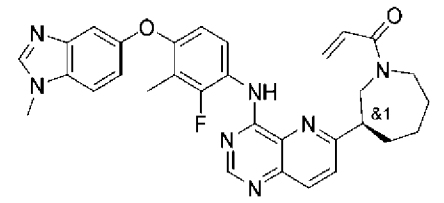
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 6.44 - 6.26 (m, 1H), 5.80 - 5.64 (m, 1H), 5.30 - 3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.28 - 2.94 (m, 1H), 2.42 - 1.74 (m, 7H), 1.51 - 1.20 (m, 3H)。 |
| 124<br>(實例35) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.30 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 - 9.14 (m, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.56 - 8.30 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63 - 6.31 (m, 2H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.65 - 3.90 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), j3.76 - 3.64 (m, 1H), 2.96 - 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 - 1.97 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 3H)。 |
| 125<br>(實例35) |  <br>1-((3*RS*,4*R**)-3-甲基-4-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 534.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 - 8.97 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.48 (m, 1H), 6.39 - 6.29 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 5.08 - 4.56 (m, 1H), 4.38 - 3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.06 (m, 2H), 3.01 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.25 (m, 6H), 2.12 - 1.82 (m, 1H), 0.92 - 0.63 (m, 3H)。 |
| 126<br>(實例35) |  <br>1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 534.30 | 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 - 8.88 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.93 - 7.53 (m, 4H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.69 - 6.60 (m, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 4.35 - 4.05 (m,1H), 3.96 - 3.58 (m, 5H), 3.57 - 3.19 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 1.46 (m, 7H)。 |
| 127<br>(實例35) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.30 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = |

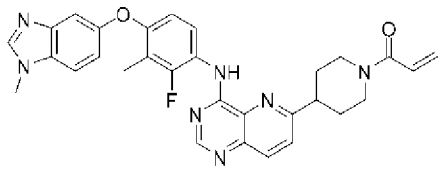
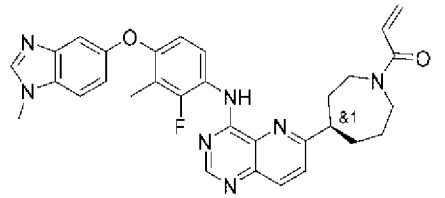
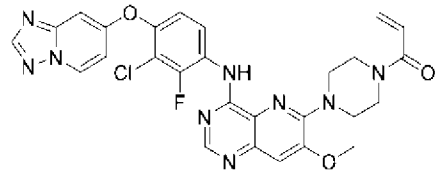
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 4H), 3.47 (ddd, J = 13.6, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.35 (ddt, J = 13.0, 9.7, 4.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 13.8, 2.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。 |
| 128<br>(實例35) |  <br>1-(7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.30 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.54 - 1.33 (m, 3H), 1.21 - 1.09 (m, 1H), 0.86 - 0.74 (m, 2H)。 |
| 129<br>(實例37) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.28 - 9.35 (m, 1H), 9.07 - 8.66 (m, 2H), 8.66 - 8.46 (m, 1H), 8.41 - 8.10 (m, 1H), 7.84 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.42 - 6.08 (m, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 4.80 - 4.16 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 - 3.43 (m, 2H), 3.37 - 2.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 1H)。 |
| 130<br>(實例37) |  <br>外消旋-1-((1*R*,5*S*)-3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 - 9.37 (m, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.72 - 8.47 (m, 1H), 8.44 - 8.28 (m, 1H), 7.84 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.34 (m, 1H), 5.83 - 5.66 (m, 1H), 5.04 - 4.78 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 3.71 - 3.23 (m, 1H), 2.74 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 3H)。 |

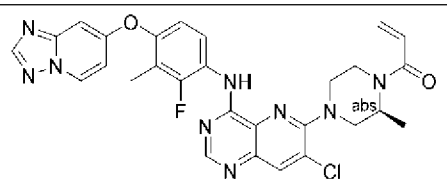
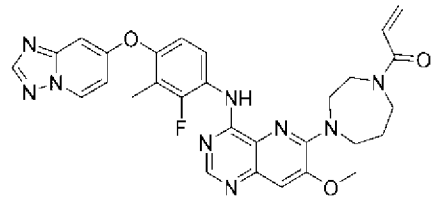
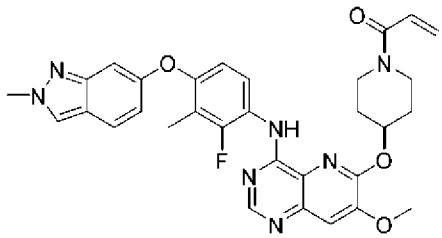
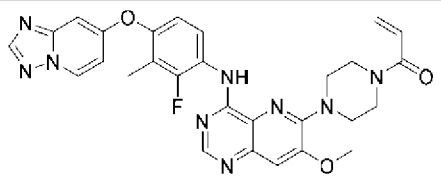
| | | | |
|---|---|---|---|
| 131<br>(實例37) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 524.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.44 (td, *J* = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H) 7.67 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.75 (ddd, *J* = 9.0, 3.5, 1.7 Hz, 1H), 6.55 (ddd, *J* = 16.8, 10.0, 4.6 Hz, 1H), 6.43 (dt, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dt, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 1H), 2.60 - 2.43 (m, 2H), 2.38 - 2.18 (m, 4H)。 |
| 132<br>(實例37) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 524.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 6.51 (ddd, *J* = 16.8, 10.1, 4.3 Hz, 1H), 6.40 (ddd, *J* = 16.8, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.62 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H)。 |
| 133<br>(實例37) |  <br>外消旋-1-((3*aR*,5*R*,6a*R*)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 - 9.28 (m, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.54 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.61 - 6.32 (m, 2H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 4.75 - 4.42 (m, 1H), 4.19 - 3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.63 - 3.43 (m, 1H), 3.08 - 2.67 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.24 - 1.85 (m, 4H)。 |
| 134<br>(實例37) |  <br>外消旋-1-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶 | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 - 9.21 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.57 - 6.32 (m, 2H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 4.73 - 4.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.39 - |

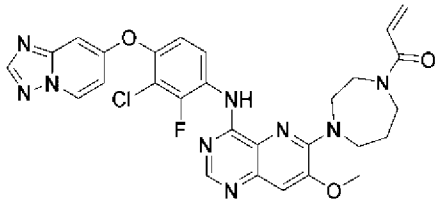
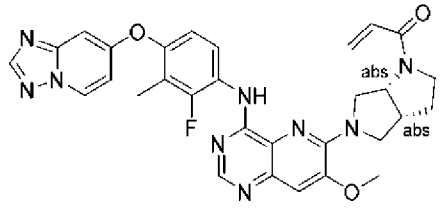
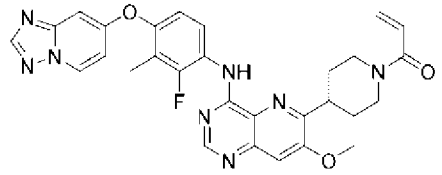
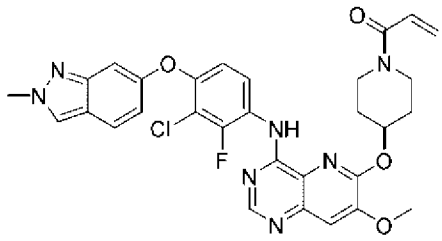
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | | 3.17 (m, 1H), 2.57 - 2.26 (m, 4H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 2H)。 |
| 135<br>(實例36) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 - 9.19 (m, 1H), 8.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.50 (td, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 16.5, 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 42.0, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 1H), 6.48 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 1H), 2.31 (t, J = 2.0 Hz, 3H), 2.23 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.76 (m, 1H)。 |
| 136<br>(實例36) |  <br>1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.2 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 - 9.15 (m, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 6.38 - 6.28 (m, 1H), 5.72 - 5.59 (m, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.43 (m, 5H), 3.17 - 2.78 (m, 2H), 2.54 - 2.23 (m, 6H), 2.17 - 1.76 (m, 3H)。 |
| 137<br>(實例36) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 - 9.14 (m, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.10- 7.03 (m, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 2H), 6.51 - 6.32 (m, 1H), 5.87 - 5.60 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 4H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.37 - 3.16 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 3H), 2.17 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 1.74 (m, 1H)。 |
| 138<br>(實例36) |  <br>1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-((2-氟-3-甲基 | 564.2 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 1H), 6.44 - |

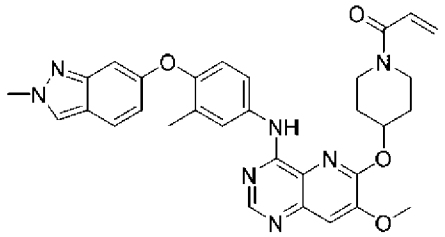
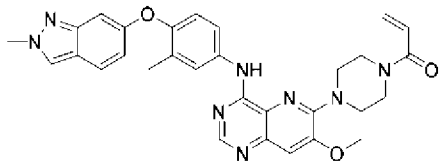
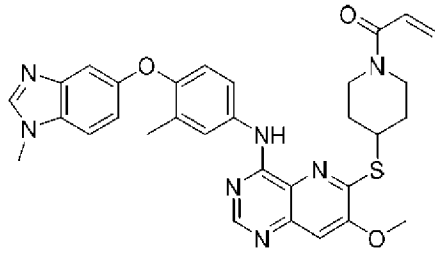
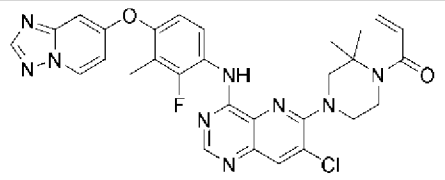
| | | | |
|---|---|---|---|
| | -4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | | 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.64 (m, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 5H), 3.79 - 3.41 (m, 3H), 3.15 - 2.86 (m, 1H), 2.61 - 2.21 (m, 5H), 2.16 - 1.80 (m, 3H)。 |
| 139<br>(實例36) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,3-二甲基氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 580.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.75 - 6.60 (m, 2H), 6.39 (ddd, *J* = 16.7, 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 10.5, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.33 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.62 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)。 |
| 140<br>(實例36) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,3-二甲基氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 580.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 2H), 6.41 (ddd, *J* = 16.8, 7.3, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 10.0, 7.3, 2.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.67 (m, 5H), 3.60 - 3.35 (m, 1H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 5H), 2.27 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。 |
| 141<br>(實例36) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 14.2, 10.0 Hz, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 142<br>(實例37) |  <br>外消旋-1-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 - 9.34 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 - 8.47 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.68 - 6.28 (m, 2H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.81 - 4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.17 (m, 1H), 2.56 - 2.28 (m, 4H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 2H)。 |
| 143<br>(實例37) |  <br>外消旋-1-((1*R*,5*S*)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.2 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 - 9.18 (m, 1H), 8.86 - 8.62 (m, 1H), 8.61 - 8.36 (m, 1H), 8.19 - 7.96 (m, 1H), 7.84 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 1H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.03 - 4.80 (m, 1H), 4.67 - 4.43 (m, 1H), 3.86 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.68 - 3.25 (m, 1H), 2.79 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 4.1, 2.2 Hz, 4H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.94 - 1.76 (m, 1H)。 |
| 144<br>(實例37) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 - 9.33 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.61 - 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.70 - 6.58 (m, 1H), 6.30 (t, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.80 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69 - 3.35 (m, 2H), 3.28 - 2.76 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.18 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.61 (m, 2H)。 |
| 145<br>(實例36) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 - 9.19 (m, 1H), 8.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.50 (td, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 16.5, 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 42.0, 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.49 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | -1-酮 | | 1H), 4.31 - 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 1H), 2.31 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.23 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 1H)。 |
| 146<br>(實例37) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.68 (dd, *J* = 16.9, 10.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 3.21 (tt, *J* = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 2H)。 |
| 147<br>(實例37) |  <br>外消旋-(*R*)-1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.52 - 8.40 (m, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 16.9, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 6.41 (ddd, *J* = 16.9, 6.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 - 3.52 (m, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 4H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 2H)。 |
| 148<br>(實例38) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 576.1 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 - 8.92 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 4H)。 |

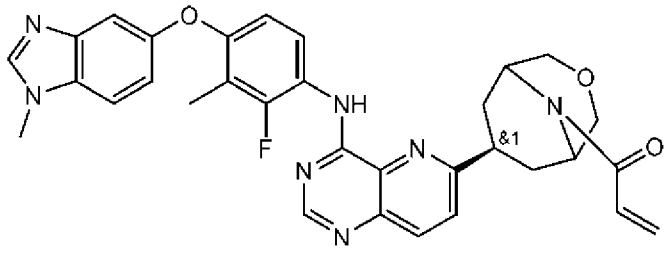
| | | | |
|---|---|---|---|
| 149<br>(實例39) |  <br>(*S*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-7-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 574.1 | 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.98 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.23 (m, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.15 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。 |
| 150<br>(實例38) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 570.3 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (dd, J = 18.9, 3.7 Hz, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.50 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (dt, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 6.47 - 6.19 (m, 1H), 5.78 - 5.62 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 8H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H)。 |
| 151<br>(實例40) |  <br>1-(4-((4-((2-氟-3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 583.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 4H), 4.03 - 3.99 (m, 4H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 2H)。 |
| 152<br>(實例38) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 556.3 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.20 (s, 3H)。 |
| 153<br>(實例38) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 590.2 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (q, J = 9.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 - 7.92 (m, 1H), 7.59 - 7.35 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.42 - 6.21 (m, 1H), 5.76 - 5.62 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 5H), 3.74 - 3.55 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H)。 |
| 154<br>(實例38) |  <br>1-((3*aR*,6*aR*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫吡咯并[3,4-*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 | 582.3 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.72 (m, 1H), 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.58 - 6.36 (m, 2H), 5.83 - 5.68 (m, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 3.92 (m, 4H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.25 - 3.01 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 2.17 - 1.84 (m, 1H)。 |
| 155<br>(實例42) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 555.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 - 9.01 (m, 1H), 8.51 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.94 - 6.80 (m, 3H), 6.51 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.85 - 2.81 (m, 2H), 2.24 - 2.17 (m, 3H), 1.80 - 1.76 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H)。 |
| 156<br>(實例40) |  <br>1-(4-((4-((3-氯-2-氟-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)-7-甲氧基吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 604.2 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 5.60 - 5.50 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 4H), 4.04 - 3.91 (m, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H)。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 157<br>(實例40) |  <br>1-(4-((7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.3 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.00 - 3.78 (m, 4H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 1.95 (m, 4H)。 |
| 158 |  <br>1-(4-(7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((2-甲基-2*H*-吲唑-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.3 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)。 |
| 159<br>(實例38) |  <br>1-(4-((7-甲氧基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)硫基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 582.3 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 5H), 1.90 (dtd, J = 13.1, 9.1, 3.7 Hz, 2H), 1.71 - 1.35 (m, 4H)。 |
| 160<br>(實例38) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)-7-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 588.3 | 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.20 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.65 (s, 6H)。 |

【0658】

**實例161**



【0659】

**1-(7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向含有6-氯-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(100 mg，0.23 mmol)之壓力管中裝入7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-6-烯-9-甲酸三級丁酯(121 mg，0.345 mmol)、二噁烷(2.3 mL)、2M碳酸鉀水溶液(0.345 mL，3當量)及$Pd(PPh_3)_4$ (26.6 mg，0.023 mmol)。混合物用氬氣吹掃幾分鐘，且密封試管。使混合物升溫至100℃後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物接著用EtOAc/水稀釋，用EtOAc萃取，萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。管柱層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-6-烯-9-甲酸三級丁酯(91.3 mg，64%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 624.30。

【0660】 步驟B：向含有7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-6-烯-9-甲酸三級丁酯(91.3 mg，0.146 mmol)之壓力管中裝入甲醇(1.5 mL)、甲酸銨(92.3 mg，1.46 mmol)及10% Pd/C (90 mg)。密封試

管，且使混合物升溫至75℃後保持1.5小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用MeOH稀釋，經由連接至注射器末端之acrodisc過濾器過濾，且減壓濃縮濾液。將所得粗產物溶解於EtOAc/10%碳酸鉀水溶液中，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(61 mg，67%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 626.35。

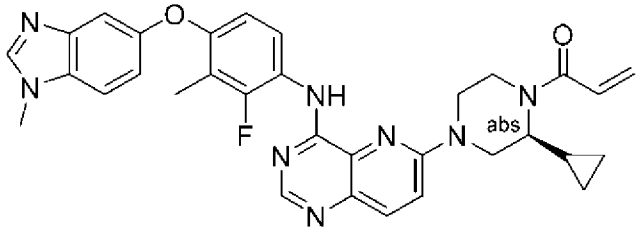
【0661】 步驟C：在20℃下將TFA (0.22 g，20當量，1.9 mmol)添加至7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸三級丁酯(61 mg，97 μmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中後保持2小時。混合物接著用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(43.1 mg，84%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 526.30。

【0662】 步驟D：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(5.9 mg，0.8當量，65 μmol)添加至6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(43 mg，1當量，82 μmol)及DIEA (21 mg，2當量，0.16 mmol)於DCM (0.8 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到1-(7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)丙-2-烯-1-酮(45 mg，95%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 -

9.27 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.50 - 8.39 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.57 (m, 1H), 6.48 - 6.39 (m, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 5.02 - 4.77 (m, 1H), 4.64 - 4.05 (m, 2H), 4.02 - 3.56 (m, 7H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.59 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 5H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 580.35。

【0663】

**實例162**



【0664】

**(*S*)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

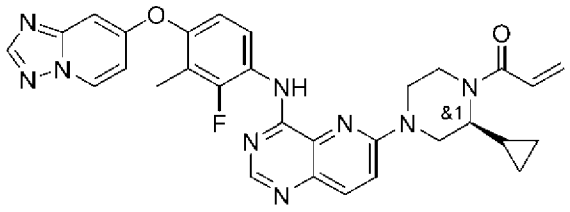
步驟A：在100℃下將(*S*)-2-環丙基哌啉-1-甲酸三級丁酯(59 mg，1.5當量，0.26 mmol)添加至6-氯-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(75 mg，1當量，0.17 mmol)及DIEA (67 mg，3當量，0.52 mmol)於DMSO (1.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。急驟層析，得到(*S*)-2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(67 mg，62%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 625.30。

【0665】 步驟B：在20℃下將TFA (0.24 g，20當量，2.1 mmol)添加至(*S*)-2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(67 mg，1當量，0.11 mmol)於DCM (1.1 mL)中之經攪拌溶液中後保持2小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到(*S*)-6-(3-環丙基哌啉-1-基)-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(35.5 mg，63%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 525.30。

【0666】 步驟C：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(4.9 mg，0.8當量，54 μmol)添加至(*S*)-6-(3-環丙基哌啉-1-基)-*N*-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺(36 mg，1當量，68 μmol)及DIEA (26 mg，3當量，0.20 mmol)於DCM (0.8 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析，得到(*S*)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(21.8 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.68 - 8.42 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 6.36 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.88 - 2.89 (m, 7H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.40 - 1.16 (m, 1H), 0.74 - 0.30 (m, 4H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 579.30。

【0667】

**實例163**



【0668】

**外消旋-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在100℃下將2-環丙基哌啉-1-甲酸三級丁酯(132 mg，2當量，585 μmol)添加至*N*-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-4-胺HCl (134 mg，1當量，292 μmol)及DIEA (151 mg，4當量，1.17 mmol)於DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，用鹽水/水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析，得到外消旋-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啉-1-甲酸三級丁酯產物(106 mg，59%)。m/z (APCI-正) M+1 = 612.30。

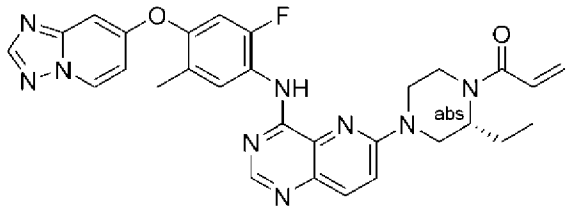
【0669】 步驟B：在20℃下將TFA (395 mg，20當量，3.47 mmol)添加至4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啉-1-甲酸三級丁酯(106 mg，1當量，173 μmol)於DCM (1.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持2小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到外消旋-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-環丙基哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(79 mg，89%)。m/z (APCI-正) M+1 = 512.20。

【0670】 步驟C：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(6.49 mg，1當量，

71.7 μmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-環丙基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(36.7 mg，1當量，71.7 μmol)及DIEA (27.8 mg，3當量，215 μmol)於DCM (0.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到外消旋-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮(24.6 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 16.7, 1.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43 - 1.17 (m, 1H), 0.77 - 0.36 (m, 4H)。m/z (APCI-正) M+1 = 566.20。

【0671】

**實例164**




【0672】

**(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-乙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在100℃下將(R)-2-乙基哌啡-1-甲酸三級丁酯(76 mg，2當量，0.36 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-

甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(75 mg，1當量，0.18 mmol)及DIEA (92 mg，4當量，0.71 mmol)於DMSO (1.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-乙基哌啡-1-甲酸三級丁酯(74 mg，69%)。m/z (APCI-正) M+1 = 600.30。

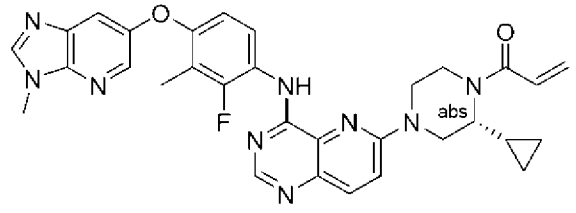
【0673】 步驟B：在20℃下將TFA (0.42 g，30當量，3.7 mmol)添加至(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-乙基哌啡-1-甲酸三級丁酯(74 mg，1當量，0.12 mmol)於DCM (1.2 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-(3-乙基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(62 mg，100%)。m/z (APCI-正) M+1 = 500.30。

【0674】 步驟C：在0℃下將丙烯醯氯(11 mg，1當量，0.12 mmol)添加至(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-(3-乙基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(62 mg，1當量，0.12 mmol)及DIEA (48 mg，3當量，0.37 mmol)於DCM (1.2 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-乙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮(41.5 mg，60%)。

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.04 - 3.79 (m, 4H), 3.68 - 2.98 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 554.30。

【0675】

**實例165**




【0676】

**(*R*)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

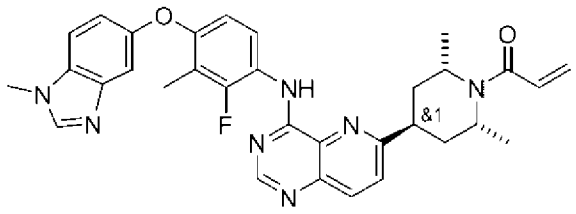
步驟A：在100℃下將(R)-2-環丙基哌啉-1-甲酸三級丁酯鹽酸鹽(90 mg，2當量，0.34 mmol)添加至6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(75 mg，1當量，0.17 mmol)及DIEA (89 mg，4當量，0.69 mmol)於DMSO (1.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，用鹽水/水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到(R)-2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(48.3 mg，45%)。m/z (APCI-正) M+1 = 626.35。

【0677】 步驟B：在20℃下將TFA (264 mg，30當量，2.32 mmol)添加至(R)-2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(48.3 mg，1當量，77.2 μmol)於DCM (0.8 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到(R)-6-(3-環丙基哌啉-1-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(34.5 mg，85%)。此物質直接用於下一步驟。

【0678】 步驟C：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(5.94 mg，1當量，65.6 μmol)添加至(R)-6-(3-環丙基哌啉-1-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(34.5 mg，1當量，65.6 μmol)及DIEA (25.5 mg，3當量，197 μmol)於DCM (0.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到(*R*)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(24.4 mg，64%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 - 8.98 (m, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.36 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.02 - 3.00 (m, 7H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 - 1.13 (m, 1H), 0.77 - 0.33 (m, 4H)。m/z (APCI-正) M+1 = 580.30。

【0679】

**實例166**



【0680】

**1-((2*R*,4*SR*,6*S*)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在8 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[2-(2-吡啶基-kN)苯基-kC]銥(III) (1.6 mg，1.7 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1']二溴-鎳(4.2 mg，8.6 μmol)、喹啶(26 mg，0.23 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(3.8 mg，0.026 mmol)及6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50 mg，0.11 mmol)溶解於DMA (1 mL)中。在氮氣下向另一8 ml小瓶中添加5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(95 mg，0.24 mmol)、(2S,4r,6R)-4-羥基-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(53 mg，0.23 mmol)及無水MTBE (1 mL)。攪拌1分鐘後，添加吡啶(19 μL，0.23 mmol)，且劇烈攪拌混合物5分鐘。將此混合物吸入注射器中，且經由acrodisc過濾至第一小瓶中。將此小瓶加蓋，用氮氣吹掃幾分鐘，覆上石蠟膜，且在光反應器中用450 nm光照射4小時(100%強度，750 rpm攪拌，最大速度風扇)。混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌若干次，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到(2R,4SR,6S)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-

甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(32 mg，45%)。m/z (APCI-正) M+1 = 612.40。

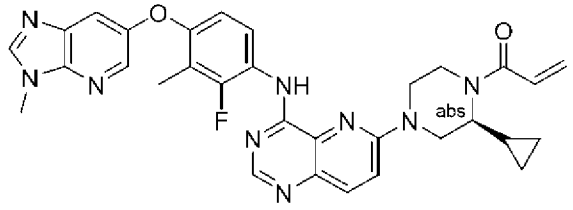
【0681】 步驟B：在20℃下將TFA (0.17 g，30當量，1.5 mmol)添加至(2R,4SR,6S)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(30 mg，1當量，49 μmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中後保持5小時。混合物接著用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到6-((2R,4SR,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(24 mg，96%)。m/z (APCI-正) M+1 = 512.30。

【0682】 步驟C：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(3.4 mg，0.8當量，38 μmol)添加至6-((2R,4SR,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(24 mg，1當量，47 μmol)及DIEA (18 mg，3當量，0.14 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH-DCM)，得到1-((2R,4SR,6S)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(12 mg，45%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 - 9.25 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 - 8.43 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 2H), 6.43 - 6.31 (m, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 5.21 - 4.32 (m,

2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 2.99 (m, 1H), 2.57 - 1.90 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 1.54 - 1.38 (m, 6H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 566.30。此物質為6:1比率之非鏡像異構物。

【0683】

**實例167**



【0684】

**(*S*)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

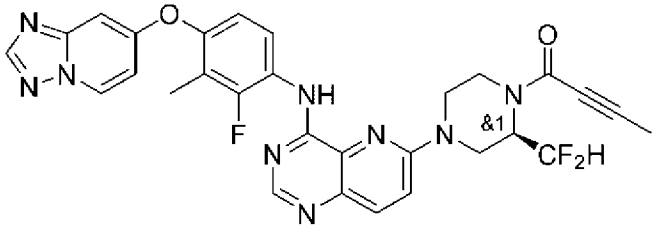
步驟A：在100℃下將(S)-2-環丙基哌啉鹽酸鹽(86 mg，2.5當量，0.43 mmol)添加至6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(75 mg，1當量，0.17 mmol)及DIEA (0.11 g，5當量，0.86 mmol)於DMSO (1.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，用鹽水/水、接著用10%碳酸鉀水溶液(2×)洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析(DCM至20% MeOH/DCM)，得到(S)-6-(3-環丙基哌啉-1-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(34.3 mg，38%)。m/z (APCI-正) M+1 = 526.20。

【0685】 步驟B：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(5.91 mg，1當量，65.3 μmol)添加至(S)-6-(3-環丙基哌啉-1-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(34.3 mg，1當量，65.3 μmol)及DIEA (25.3 mg，3當量，196 μmol)於DCM

(0.7 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MEOH/DCM)，得到(*S*)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(20 mg，53%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.36 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.95 - 2.94 (m, 7H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45 - 1.11 (m, 2H), 0.75 - 0.32 (m, 4H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 580.3。

【0686】

**實例168**



【0687】

**外消旋-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啉-1-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在100℃下將外消旋-(R)-2-(二氟甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(140 mg，2當量，593 μmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(125 mg，1當量，296 μmol)及DIEA (153 mg，4當量，1.19 mmol)於DMSO (2.4 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時。添加另外1當量哌啉及2當量DIEA，且將混

合物在100℃下再攪拌24小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到外消旋-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(128 mg，70%)。m/z (APCI-正) M+1 = 622.3。

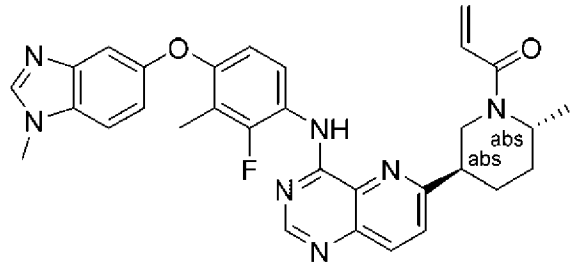
【0688】 步驟B：在20℃下將TFA (0.27 g，30當量，2.4 mmol)添加至外消旋-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啡-1-甲酸三級丁酯(49 mg，1當量，79 μmol)於DCM (0.8 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌2次，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到外消旋-(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-(二氟甲基)哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(41 mg，100%)。m/z (APCI-正) M+1 = 522.20。

【0689】 步驟C：在20℃下將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.13 g，50% Wt，2.5當量，0.20 mmol)添加至外消旋-(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-(二氟甲基)哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(41 mg，1當量，79 μmol)、丁-2-炔酸(9.9 mg，1.5當量，0.12 mmol)及DIEA (51 mg，0.39 mmol)於DMF (0.8 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時。混合物用EtOAc稀釋，用水/鹽水(3×)、10%碳酸鉀水溶液(1×)洗滌，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到外消旋-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啡-1-基)丁-2-炔-1-酮(32 mg，69%)。$^1$H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.1, 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.26 - 5.82 (m, 1H), 5.09 - 4.78 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.56 (ddd, J = 14.3, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.28 (m, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 1H), 2.21 (t, J = 1.7 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 1.6 Hz, 3H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 588.20。

【0690】

**實例169**




【0691】

**1-((2*R*,5*R*)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向含有6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100 mg，0.23 mmol)之壓力管中裝入(R)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(149 mg，0.460 mmol)、二噁烷(2.3 mL)、2M碳酸鉀水溶液(0.345 mL，3當量)及$Pd(PPh_3)_4$ (26.6 mg，0.023 mmol)。混合物用氬氣吹掃幾分鐘，密封試管，且使混合物升溫至100℃後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物接著用EtOAc/水稀釋，用EtOAc萃

取，萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到(R)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(79.5 mg，58%)。m/z (APCI-正) M+1 = 596.30。

【0692】步驟B：向含有(R)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯(79.5 mg，0.133 mmol)之壓力管中裝入甲醇(1.3 mL)、甲酸銨(84.2 mg，1.33 mmol)及10% Pd/C (80 mg)。密封試管，且使混合物升溫至75℃後保持2小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用甲醇稀釋，經由連接至注射器末端之acrodisc過濾器過濾，且減壓濃縮濾液。將所得粗產物溶解於EtOAc/10%碳酸鉀水溶液中，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到非鏡像異構混合物(56.1 mg)。對掌性OD-H層析(MeOH:IPA:DEA，80:20:0.01，5%-70%歷時16分鐘)分離非鏡像異構物，得到(2R,5R)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(20.7 mg，峰1)及(2R,5S)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(17.7 mg，峰2，總共70%)。峰1：m/z (APCI-正) M+1 = 598.40；及峰2：m/z (APCI-正) M+1 = 598.35。

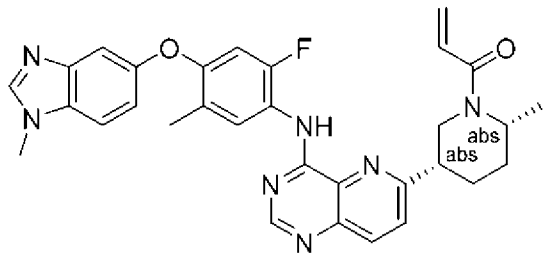
【0693】步驟C：在20℃下將TFA (79.0 mg，53.4 μL，20當量，693 μmol)添加至(2R,5R)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(20.7 mg，0.1莫耳，1當量，34.6 μmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶

液中後保持2小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(12.7 mg，74%)。m/z (APCI-正) M+1 = 498.30。

【0694】步驟D：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(1.85 mg，0.8當量，20.4 μmol)添加至N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-((3R,6R)-6-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(12.7 mg，1當量，25.5 μmol)及DIEA (9.90 mg，3當量，76.6 μmol)於DCM (0.3 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到1-((2*R*,5*R*)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.2 mg，51%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 - 3.24 (m, 2H), 2.43 - 2.22 (m, 5H), 1.91 - 1.42 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 552.30。

【0695】

**實例170**



【0696】

**1-((2*R*,5*S*)-5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

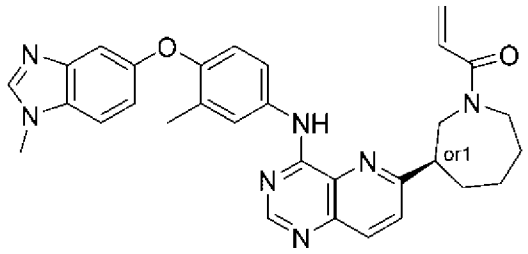
步驟A：在20℃下將TFA (76.7 mg，30當量，673 μmol)添加至(2R,5S)-5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(13.4mg，1當量，22.4 μmol，實例169步驟B)於DCM (0.2 mL)中之經攪拌溶液中後保持2小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到N-(2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-((3S,6R)-6-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(7.8 mg，70%)。m/z (APCI-正) M+1 = 498.30。

【0697】 步驟B：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(1.1 mg，0.8當量，13 μmol)添加至N-(2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-((3S,6R)-6-甲基哌啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(7.8 mg，1當量，16 μmol)及DIEA (6.1 mg，3當量，47 μmol)於DCM (0.16 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到(2.4 mg，28%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 - 8.52 (m, 1H), 8.21 - 8.03 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz,

1H), 6.74 - 6.59 (m, 2H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.20 - 4.77 (m, 1H), 4.49 - 4.07 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 - 2.93 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 - 1.71 (m, 4H), 1.47 - 1.22 (m, 3H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 552.25。

【0698】

**實例171**



【0699】

***rel*-(*R*)-1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向含有6-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(110 mg，0.264 mmol)之壓力管中裝入6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呼-1-甲酸三級丁酯(128 mg，0.396 mmol)、二噁烷(2.6 mL)、碳酸鉀水溶液(3當量2M溶液)及$Pd(PPh_3)_4$ (30.5 mg，0.0264 mmol)。此混合物用氬氣吹掃幾分鐘，密封試管，且使混合物升溫至100℃後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用EtOAc稀釋，用水/鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到rel-(R)-1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(101 mg，66%)。m/z (APCI-正) M+1 = 578.30。

【0700】 步驟B：向含有6-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,3,4,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸三級丁酯(101 mg，0.175 mmol)之壓力管中裝入甲醇(1.75 mL)、甲酸銨(110 mg，1.75 mmol)及10% Pd/C (100 mg)。密封試管，且使混合物升溫至75℃後保持1小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用MeOH稀釋，經由連接至注射器之acrodisc過濾器過濾，且減壓濃縮濾液。將所得粗物質溶解於EtOAc/10%碳酸鉀水溶液中，用EtOAc萃取，萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到外消旋-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(67.4 mg，67%)。m/z (APCI-正) M+1 = 580.30。對掌性分離(AS-H (2 × 25 cm) 20%甲醇(0.1% DEA)/$CO_2$，100巴，60 mL/min，220 nm，注射體積：0.5 mL，2 mg/mL DCM:甲醇)，得到rel-(R)-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(29 mg)及rel-(S)-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(27 mg)。兩種異構物：m/z (APCI-正) M+1 = 580.30。

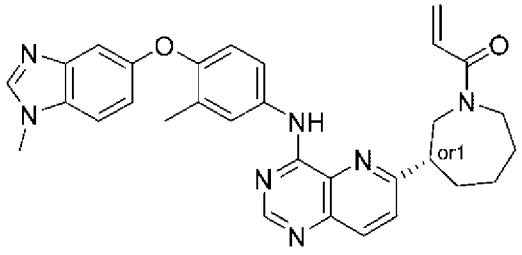
【0701】 步驟C：在20℃下將TFA (0.17 g，30當量，1.5 mmol)添加至rel-(R)-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(29 mg，1當量，50 μmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中後保持2小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到rel-(R)-6-(氮雜環庚烷-3-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20.8 mg，87%)。m/z (APCI-正)

M+1 = 480.30。

【0702】 步驟D：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(3.93 mg，1當量，43.4 μmol)添加至rel-(R)-6-(氮雜環庚烷-3-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20.8 mg，1當量，43.4 μmol)及DIEA (16.8 mg，3當量，130 μmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到*rel*-(*R*)-1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(11.3 mg，49%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 - 8.90 (m, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.81 - 7.57 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.34-4.10; 3.83-3.60; 3.52-3.22 (m, 5H), 3.88 - 3.83 (m, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.22 - 1.76 (m, 5H), 1.69 - 1.48 (m, 1H)。*m/z* (APCI-正) $M^+1$ = 534.30。

【0703】

**實例172**



【0704】

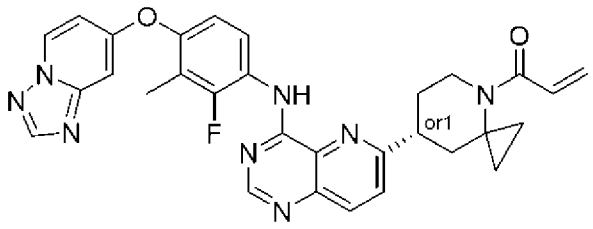
**rel-(S)-1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在20℃下將TFA (0.16 g，30當量，1.4 mmol)添加至rel-(R)-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(27 mg，1當量，47 μmol，實例171步驟B)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中後保持2小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到rel-(S)-6-(氮雜環庚烷-3-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20 mg，90%)。m/z (APCI-正) M+1 = 480.30。

【0705】 步驟B：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(3.8 mg，1當量，42 μmol)添加至rel-(R)-6-(氮雜環庚烷-3-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20 mg，1當量，42 μmol)及DIEA (16 mg，3當量，0.13 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到rel-(S)-1-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(11.7 mg，53%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 - 8.90 (m, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.80 - 7.58 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H),4.34-4.10; 3.83-3.60; 3.52-3.22 (m, 5H), 3.87 - 3.83 (m, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 3H), 2.23 - 1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.49 (m, 1H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 534.30。

【0706】

**實例173**



【0707】

***rel*-(*R*)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在8 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (6.51 mg，0.0071 mmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1']二溴-鎳(17.3 mg，0.0356 mmol)、喹啶(105 mg，0.948 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(15.7 mg，0.107 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200 mg，0.474 mmol)溶解於DMA (2.0 mL)中。在氮氣下向另一8 ml小瓶中添加5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-15-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(394 mg，0.996 mmol)、7-羥基-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(216 mg，0.948 mmol)及無水MTBE (3.0 mL)。攪拌1分鐘後，添加吡啶(76.4 μL，0.948 mmol)，且劇烈攪拌混合物5分鐘。將此混合物吸入注射器中，且經由acrodisc過濾至第一小瓶中。將此小瓶加蓋，用氮氣吹掃幾分鐘，覆上石蠟膜，且在光反應器中用450 nm光照射8小時(100%強度，750 rpm攪拌，最大速度風扇)。混合物用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌若干次，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到rel-(R)-7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(83 mg，29%)。m/z (APCI-正) M+1 =

597.20。對掌性分離此物質(ChiralTech Chiralcel® OD-H，250 (L) × 20 (ID) mm，40% i-PrOH (0.1% DEA) + $CO_2$)，得到rel-(R)-7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(34 mg)及rel-(S)-7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(35 mg)。

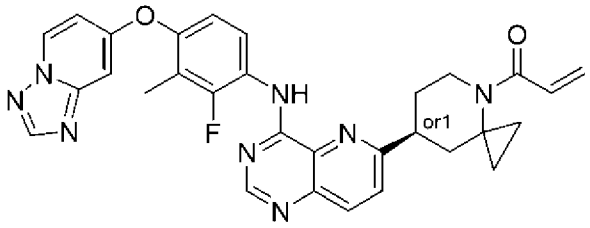
【0708】 步驟B：在20℃下將TFA (0.19 g，30當量，1.7 mmol)添加至rel-(R)-7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(34 mg，1當量，57 μmol)於DCM (0.6 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌2次，經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮，得到rel-(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(4-氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(21.2 mg，75%)。m/z (APCI-正) M+1 = 497.25。

【0709】 步驟C：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(3.86 mg，1當量，42.7 μmol)添加至rel-(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(4-氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(21.2 mg，1當量，42.7 μmol)及DIEA (16.6 mg，3當量，128 μmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到*rel*-(*R*)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮(16.1 mg，69%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (d,

J = 3.3 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.1 Hz, 1H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 3.20 - 2.99 (m, 1H), 2.54 - 2.31 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.17 - 1.85 (m, 2H), 1.52 - 1.05 (m, 3H), 0.93 - 0.69 (m, 2H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 551.20。

【0710】

**實例174**



【0711】

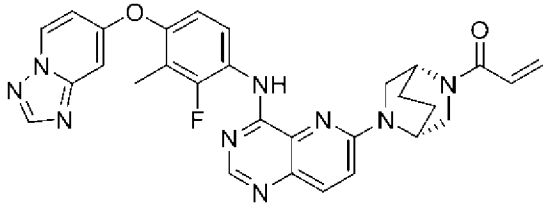
***rel*-(*S*)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在20℃下將TFA (0.20 g，30當量，1.8 mmol)添加至rel-(R)-7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(35 mg，1當量，59 μmol)於DCM (0.6 mL)中之經攪拌溶液中後保持16小時。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌2次，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮，得到rel-(S)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(4-氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20.2 mg，69%)。m/z (APCI-正) M+1 = 497.30。

【0712】 步驟B：在氮氣下在0℃下將丙烯醯氯(3.68 mg，1當量，40.7 μmol)添加至rel-(S)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(4-氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20.2 mg，1當量，40.7 μmol)及DIEA (15.8 mg，3當量，122 μmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中後保持30分鐘。混合物用EtOAc稀釋，用10%碳酸鉀水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮。急驟層析(DCM至10% MeOH/DCM)，得到*rel*-(*S*)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮(16.5 mg)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.92 - 4.68 (m, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 1H), 3.22 - 2.95 (m, 1H), 2.51 - 2.32 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.16 - 1.83 (m, 2H), 1.52 - 1.07 (m, 3H), 0.91 - 0.69 (m, 2H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 551.30。

【0713】

**實例175**



【0714】

**1-((1*R*,4*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-**

**1-酮**

步驟A：向小瓶中添加N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(35 mg，83 μmol)及(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(35 mg，0.17 mmol)，接著添加DMSO (0.83 mL)及N,N-二異丙基乙胺(22 μL，0.12 mmol)。接著使混合物升溫至100℃，將其攪拌4小時。接著將混合物冷卻至環境溫度且用水稀釋。接著用$CHCl_3$ (3×)萃取混合物，且合併之萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(1-8% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈固體狀之(1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(42 mg，85%)。m/z (APCI-正) M+1 = 598.2。

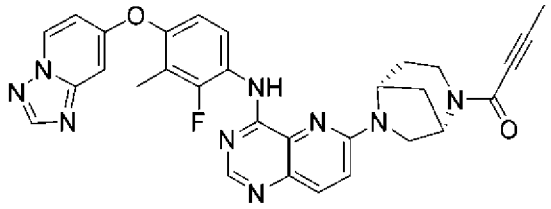
【0715】步驟B：向含有(1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(42 mg，70 μmol)之小瓶中添加$CH_2Cl_2$ (1.4 mL)，且用TFA (0.11 mL，1.4 mmol)處理溶液。接著將混合物在環境溫度下攪拌1小時。用飽和$NaHCO_3$水溶液中和混合物，且用20% IPA/$CHCl_3$ (3×)萃取所得混合物。合併之萃取物接著經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物(32 mg)直接用於後續步驟中。m/z (APCI-正) M+1 = 498.2。

【0716】步驟C：接著將粗產物溶解於$CH_2Cl_2$ (1.4 mL)及N,N-二異丙基乙胺(24 μL，0.14 mmol)中。在冰/水浴中將混合物冷卻至0℃，接著添加丙烯醯氯(5.7 μL，70 μmol)。接著將混合物在0℃下攪拌0.5小時。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液處理混合物，且用$CHCl_3$ (3×)萃取混合物。合併

之有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(2至8% MeOH/$CH_2Cl_2$)純化，得到呈固體狀之1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(26 mg，兩個步驟59%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.82 (td, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.64 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.76 (d, J = 260.6 Hz, 2H), 4.02 - 3.68 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 5H), 2.09 - 1.92 (m, 2H)。(NMR中存在醯胺旋轉異構物) *m/z* (APCI-正) M+1 = 552.2。

【0717】

**實例176**



【0718】

**1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：向小瓶中添加N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100 mg，237 μmol)及(1S,5R)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(101 mg，474 μmol)，接著添加DMSO (1.58 mL)。接著添加N,N-二異丙基乙胺(82.6 μL，474 μmol)，且接著使混合物升溫至100℃，將其攪拌3小時。接著將

混合物冷卻至環境溫度且用水稀釋。藉由真空過濾分離固體且用水洗滌。接著將固體溶解於$CH_2Cl_2$中，且濾液經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(1-8% MeOH/$CHCl_3$)純化，得到呈固體狀之(1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(135 mg，95%)。m/z (APCI-正) M+1 = 598.3。

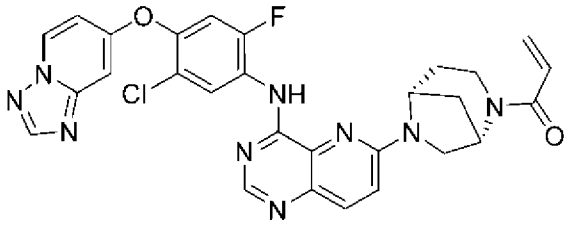
【0719】步驟B：向含有(1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(135 mg，226 μmol)之小瓶中添加$CH_2Cl_2$ (4.52 mL)，且用TFA (348 μL，4.52 mmol)處理溶液。接著將混合物在環境溫度下攪拌1小時。用飽和$NaHCO_3$水溶液中和混合物，且用20% IPA/$CHCl_3$ (3×)萃取所得混合物。合併之萃取物接著經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物(118 mg)直接用於後續步驟中。m/z (APCI-正) M+1 = 498.2。

【0720】步驟C：接著將粗產物溶解於$CH_2Cl_2$ (4.52 mL)及N,N-二異丙基乙胺(157 μL，904 μmol)中。隨後向混合物中添加丁-2-炔酸(22.8 mg，271 μmol)，接著添加HATU (94.5 mg，248 μmol)。接著攪拌混合物0.5小時。接著用1:1之水:飽和$NaHCO_3$水溶液處理混合物，且用$CHCl_3$ (3×)萃取混合物。合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(2至8% MeOH/$CH_2Cl_2$)純化，得到呈固體狀之1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丁-2-炔-1-酮(108 mg，2個步驟97%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (dd, J =

7.9, 3.6 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.52 - 5.30 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.38 (ddd, J = 66.0, 14.0, 6.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 26.0, 10.8 Hz, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.32 - 2.80 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (obs m, 2H), 2.22 - 2.18 (m, 3H), 2.05 (d, J = 30 Hz, 3H), 2.00 - 1.78 (m, 2H)。(NMR中存在醯胺旋轉異構物) *m/z* (APCI-正) M+1 = 564.2。

【0721】

**實例177**



【0722】

**1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向小瓶中添加N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(35 mg，79 μmol)及(1S,5R)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(30 mg，0.14 mmol)以及DMSO (0.53 mL)，接著添加N,N-二異丙基乙胺(21 μL，0.12 mmol)。接著使混合物升溫至100℃，將其攪拌5小時。接著將混合物冷卻至環境溫度且用水稀釋。藉由真空過濾分離固體且用水洗滌。接著將固體溶解於$CH_2Cl_2$中，且濾液經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(1-8% MeOH/$CH_2Cl_2$)純化，得到呈固體狀之(1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]

三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(49 mg，定量)。m/z (APCI-正) M+1 = 618.2。

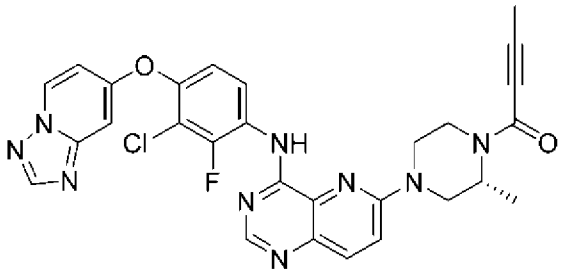
【0723】步驟B：向含有(1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(49 mg，79 μmol)之小瓶中添加$CH_2Cl_2$ (1.6 mL)，且用TFA (0.12 mL，1.6 mmol)處理溶液。接著將混合物在環境溫度下攪拌1小時。用飽和$NaHCO_3$水溶液中和混合物，且用20% IPA/$CHCl_3$ (3×)萃取所得混合物。合併之萃取物接著經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物(40 mg)直接用於後續步驟中。m/z (APCI-正) M+1 = 518.2。

【0724】步驟C：接著將粗產物溶解於$CH_2Cl_2$ (1.6 mL)及N,N-二異丙基乙胺(28 μL，0.16 mmol)中。在冰/水浴中將混合物冷卻至0℃，接著添加丙烯醯氯(6.4 μL，79 μmol)。接著將混合物在0℃下攪拌0.5小時。混合物接著用飽和$NaHCO_3$水溶液處理且用$CHCl_3$ (3×)萃取。合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(2至8% MeOH/$CH_2Cl_2$)純化，得到呈固體狀之1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(36 mg，2個步驟75%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 - 8.51 (m, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.49 (m, 1H), 6.33 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.61

- 4.88 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.53 - 3.85 (m, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.36 - 2.86 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.81 (m, 2H)。(NMR中存在醯胺旋轉異構物) *m/z* (APCI-正) M+1 = 572.2。

【0725】

**實例178**



【0726】

**(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：向小瓶中添加N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50 mg，0.11 mmol)、(2R)-2-甲基-1-哌啉甲酸三級丁酯(45 mg，0.23 mmol)及DMSO (0.75 mL)，接著添加N,N-二異丙基乙胺(30 μL，0.17 mmol)。接著使混合物升溫至90℃，將其攪拌16小時。接著將混合物冷卻至環境溫度且用水稀釋，且藉由真空過濾分離固體。接著將固體溶解於$CH_2Cl_2$中，且濾液經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(68 mg，99%)足夠純，其不經進一步純化即繼續至後續步驟。m/z (APCI-正) M+1 = 606.2。

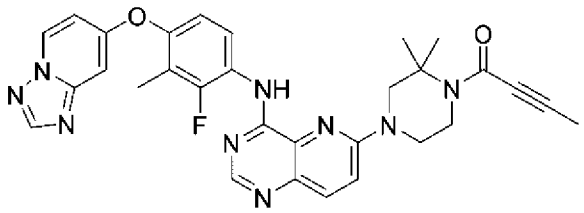
【0727】 步驟B：向含有(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-甲酸

三級丁酯(68 mg，0.11 mmol)之小瓶中添加$CH_2Cl_2$ (2.2 mL)，且用TFA (0.17 mL，2.2 mmol)處理溶液。接著將混合物在環境溫度下攪拌2小時。用飽和$NaHCO_3$水溶液中和混合物，且用20% IPA/$CHCl_3$ (3×)萃取所得混合物。合併之萃取物接著經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物直接用於後續步驟中。m/z (APCI-正) M+1 = 506.1。

【0728】 步驟C：接著將粗產物溶解於DMF (0.56 mL)及N,N-二異丙基乙胺(98 μL)中。隨後向混合物中添加2-丁炔酸(15 μL，0.17 mmol)，接著添加丙基膦酸酐(0.17 mL，50% Wt，0.28 mmol)。接著攪拌混合物5小時。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液處理混合物，且用$CHCl_3$ (3×)萃取混合物。合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物隨後經由管柱層析(2至8% MeOH/$CH_2Cl_2$)純化，接著經由逆相層析(10至70% ACN/$H_2O$+0.1% TFA緩衝液)純化。接著濃縮含有純淨產物之溶離份，用飽和$NaHCO_3$水溶液處理，接著用$CHCl_3$ (3×)萃取。合併之有機萃取物經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈固體狀之(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丁-2-炔-1-酮(24 mg，兩個步驟35%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.60 - 4.12 (m, 3H), 3.67 - 3.16 (m, 3H), 2.08 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.33 (dd, J = 38.3, 6.8 Hz, 3H)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 572.2。

【0729】

**實例179**



【0730】

**1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將DIPEA (0.11 g，0.87 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(0.080 g，0.17 mmol)及2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.11 g，0.52 mmol)於DMSO (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與$CH_2Cl_2$之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用0%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.078 g，0.13 mmol，75%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 600.3。

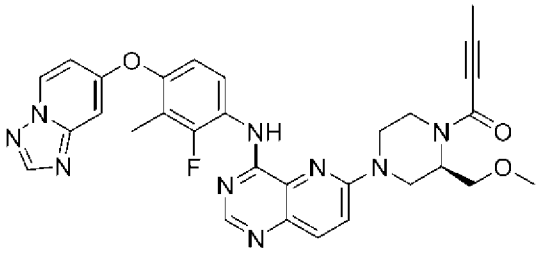
【0731】 步驟B：將三氟乙酸(0.30 g，2.6 mmol)添加至4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.078 g，0.13 mmol)於DCM中之經攪拌溶液中。反應混合物用DCM稀釋且經由添加飽和$NaHCO_3$淬滅。攪拌10分鐘後，分離水相及有機相，且用DCM萃取水層，合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,3-二甲基哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]

嘧啶-4-胺(58.7 mg，118 μmol，90%)。*m/z* (APCI-正) M+1 = 500.2。

【0732】 步驟C：將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.16 g，0.15 mL，50% Wt，2.5當量，0.25 mmol)添加至DIPEA (65 mg，0.50 mmol)、N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,3-二甲基哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.050 g，0.10 mmol)、丁-2-炔酸(13 mg，0.15 mmol)於DMF (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。16小時後，用水及EtOAc稀釋反應混合物。分離水層及有機層。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。所得粗油狀物經由正相層析(12 g，$SiO_2$)使用0%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度純化，得到1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丁-2-炔-1-酮(9.1 mg，16 μmol，16%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.84 (t, J=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.25 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)。*m/z* (esi) M+1 = 566.2。

【0733】

**實例180**



【0734】

**(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(46 mg，0.36 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.050 g，0.12 mmol)及(R)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(55 mg，0.24 mmol)於DMSO (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(57 mg，93 μmol，78%)。m/z (esi) M+1 = 616.3。

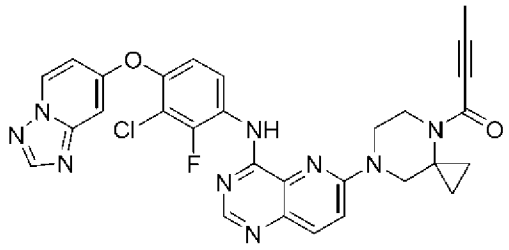
【0735】步驟B：將三氟乙酸(0.21 g，1.9 mmol)添加至(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(57 mg，93 μmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於飽和$NaHCO_3$與$CH_2Cl_2$之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(45 mg，94%)。m/z (esi) M+1 = 516.2。

【0736】步驟C：將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.14 g，0.22 mmol)添加至丁-2-炔酸(11 mg，0.13 mmol)、DIPEA (56 mg，0.44 mmol)及(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(45 mg，87 μmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)丁-2-炔-1-酮(13.3 mg，22.9 μmol，26%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.08 (dd, J=6.3, 3.6 Hz, 1H), 8.82 (td, J=9.0, 3.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (dd, J=9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.58 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 2.21 (d, J=2.2 Hz, 3H), 2.07 (d, J=1.5 Hz, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 582.2。

【0737】

**實例181**



【0738】

**1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.07 g，0.5 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(0.05 g，0.1 mmol)及4,7-二氮

雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(0.07 g，0.3 mmol)於DMSO (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(59 mg，95 μmol，90%)。m/z (esi) M+1 = 618.2。

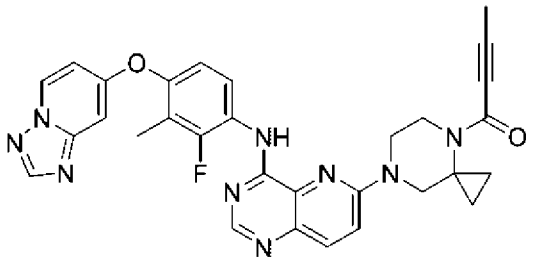
【0739】 步驟B：將三氟乙酸(0.16 g，1.4 mmol)添加至7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(0.059 g，95 μmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中。45分鐘後，反應混合物用DCM稀釋且經由添加飽和$NaHCO_3$淬滅。攪拌10分鐘後，分離水層及有機層，且用DCM萃取水層。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(48 mg，93 μmol，97%)。m/z (esi) M+1 = 518.2。

【0740】 步驟C：將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.15 g，0.23 mmol)添加至丁-2-炔酸(12 mg，1.5當量，0.14 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(60 mg，0.46 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(48 mg，93 μmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層用鹽水(2×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，

用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丁-2-炔-1-酮(9.6 mg，16 μmol，18%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (m, 2H), 8.66 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.11 (m, 1H) 1.02 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 584.2。

【0741】

**實例182**



【0742】

**1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將DIEPA (0.07 g，0.5 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(0.05 g，0.1 mmol)及4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(0.07 g，0.3 mmol)於DMSO (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20%

MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(57 mg，95 μmol，90%)。*m/z* (esi) M+1 = 598.3。

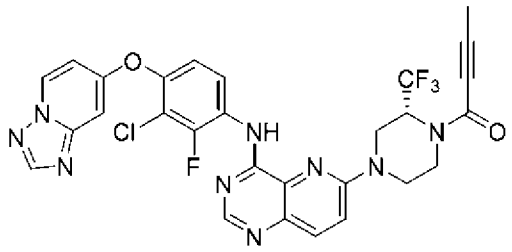
【0743】步驟B：將三氟乙酸(0.16 g，1.4 mmol)添加至7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯(0.057 g，95 μmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於飽和$NaHCO_3$與$CH_2Cl_2$之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(39 mg，78 μmol，82%)。m/z (esi) M+1 = 498.2。

【0744】步驟C：將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.12 g，0.20 mmol)添加至丁-2-炔酸(9.9 mg，0.12 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(51 mg，0.39 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(4,7-二氮雜螺[2.5]辛-7-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(39 mg，78 μmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丁-2-炔-1-酮(11.9 mg，21.1 μmol，27%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.03 (m, 1H), 8.82 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51

(dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J=9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.06 (m, 1H) 3.94 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.21 (d, J= 2.1 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.03 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 564.2。

【0745】

**實例183**



【0746】

**(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-(三氟甲基)哌啉-1-基)丁-2-炔-1-酮**

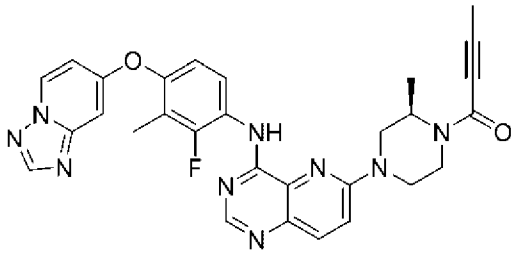
步驟A：在密封管中在100℃下，將DIPEA (0.09 g，0.7 mmol)添加至(R)-2-(三氟甲基)哌啉二鹽酸鹽(0.05 g，0.2 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.05 g，0.1 mmol)於DMSO (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(3-(三氟甲基)哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50.7 mg，90.6 μmol，80%)。m/z (esi) M+1 = 560.2。

【0747】 步驟B：將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷

2,4,6-三氧化物(144 mg，226 μmol)添加至丁-2-炔酸(11.4 mg，136 μmol)、DIPEA (58.5 mg，453 μmol)及(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.0507 g，90.6 μmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物分配於水與EtOAc之間，用EtOAc萃取水層，合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(三氟甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮(5.1 mg，8.1 μmol，9.0%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (m, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, J=9.3, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.13 (d, J=4.8 Hz, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 626.2。

【0748】

**實例184**



【0749】

**(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(212

mg，1.64 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(0.150 g，327 μmol)及(R)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(197 mg，982 μmol)於DMSO (3 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與$CH_2Cl_2$之間。用DCM萃取水層，合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用0%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(129 mg，220 μmol，67.3%)。m/z (esi) M+1 = 586.3。

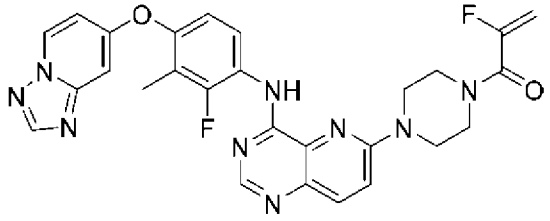
【0750】 步驟B：將三氟乙酸(502 mg，4.41 mmol)添加至(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啶-1-甲酸三級丁酯(129 mg，220 μmol)於DCM (2 mL)中之經攪拌溶液中。反應物用DCM稀釋且用飽和$NaHCO_3$淬滅。攪拌10分鐘後，分離水層及有機層，用DCM萃取水層，合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(86 mg，0.18 mmol，80%)。m/z (esi) M+1 = 486.3。

【0751】 步驟C：將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.13 g，0.20 mmol)添加至N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(87 mg，0.67 mmol)、丁-2-炔酸(28 mg，0.33 mmol)及(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3-甲基哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(65 mg，0.13 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃

縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啡-1-基)丁-2-炔-1-酮(13.4 mg，24.3 μmol，18%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.84 (t, J=8.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.4, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.02 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.23 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.09 (d, J=4.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 552.2。

【0752】

**實例185**



【0753】

**1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將DIPEA (212 mg，1.64 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(0.150 g，327 μmol)及哌啡-1-甲酸三級丁酯(183 mg，982 μmol)於DMSO (3.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與$CH_2Cl_2$之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由24 g矽膠濾筒純化，用0%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基

氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.100 g，175 μmol，53.4%)。m/z (esi) M+1 = 572.3。

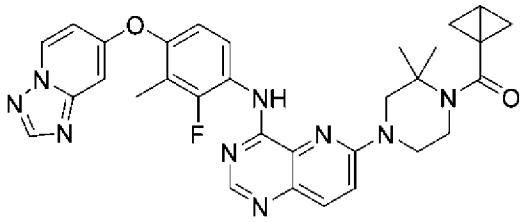
【0754】 步驟B：將三氟乙酸(399 mg，3.50 mmol)添加至4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.100 g，175 μmol)於DCM (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。反應物用DCM稀釋且經由添加飽和$NaHCO_3$淬滅。攪拌10分鐘後，分離水層及有機層，用DCM萃取水層，且合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(68 mg，0.14 mmol，82%)。m/z (esi) M+1 = 472.2。

【0755】 步驟C：將2-氟丙烯酸(41 mg，0.46 mmol)添加至2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.58 g，0.91 mmol)、N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.043 g，91 μmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.24 g，1.8 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中。20分鐘後，將反應混合物加熱至50℃。40分鐘後，用EtOAc及水稀釋反應混合物。分離水層及有機層，有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。粗物質經由正相層析(12 g，$SiO_2$)使用5至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度純化，得到1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(0.9 mg，2 μmol, 2%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.85 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.3 Hz, 1H),

7.03 (dd, J=9.2, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 5.41 (dd, J=47.5, 3.6 Hz, 1H), 5.25 (dd, J=16.8, 3.6 Hz, 1H) 3.88 (s, 8H), 2.23 (d, J=2.1 Hz, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 544.2。

【0756】

**實例186**



【0757】

**(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)(雙環[1.1.0]丁-1-基)甲酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將DIPEA (0.11 g，0.87 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(0.080 g，0.17 mmol)及2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.11 g，0.52 mmol)於DMSO (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與$CH_2Cl_2$之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用0%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.078 g，0.13 mmol，75%)。m/z (esi) M+1 = 600.3。

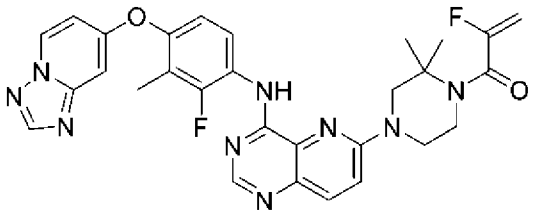
【0758】 步驟B：將三氟乙酸(0.30 g，2.6 mmol)添加至4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.078 g，0.13 mmol)於DCM中之經攪拌溶液中。反應混合物用DCM稀釋且經由添加飽和

$NaHCO_3$淬滅。攪拌10分鐘後，分離水相及有機相，且用DCM萃取水層。合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,3-二甲基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(58.7 mg，118 μmol，90%)。m/z (esi) M+1 = 500.2。

【0759】 步驟C：將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(80 mg，0.25 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,3-二甲基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50 mg，0.10 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(65 mg，0.50 mmol)及雙環[1.1.0]丁烷-1-甲酸鉀(20 mg，0.15 mmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中。濃縮反應混合物，且粗殘餘物經由正相層析(12 g，$SiO_2$)使用5至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度純化，得到(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)(雙環[1.1.0]丁-1-基)甲酮(5.3 mg，9.1 μmol，9.1%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.86 (t, J=9.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.28 (d, J=3.5 Hz, 2H), 2.23 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)。*m/z* (esi) M+1 = 580.3。

【0760】

**實例187**



【0761】

**1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將DIPEA (0.11 g，0.87 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(0.080 g，0.17 mmol)及2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.11 g，0.52 mmol)於DMSO (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與$CH_2Cl_2$之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用0%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.078 g，0.13 mmol，75%)。m/z (esi) M+1 = 600.3。

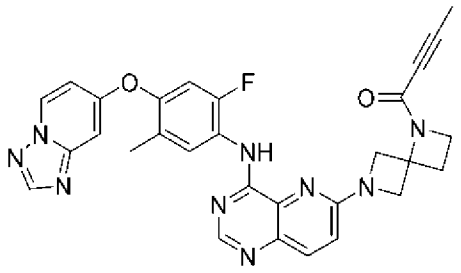
【0762】步驟B：將三氟乙酸(0.30 g，2.6 mmol)添加至4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(0.078 g，0.13 mmol)於DCM中之經攪拌溶液中。反應混合物用DCM稀釋且經由添加飽和$NaHCO_3$淬滅。攪拌10分鐘後，分離水相及有機相。用DCM萃取水層，且合併之有機層經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,3-二甲基哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(58.7 mg，118 μmol，90%)。m/z (esi) M+1 = 500.2。

【0763】步驟C：在50℃下將2-氟丙烯酸(0.05 g，0.5 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,3-二甲基哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.05 g，0.1 mmol)、N-乙基-N-異丙

基丙-2-胺(0.3 g，2 mmol)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(0.6 g，1 mmol)於DMF (2 mL)中之經攪拌溶液中。1小時後，將反應物分配於水與25% IPA/$CHCl_3$之間。合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥且濃縮。所得粗物質經由正相層析(12 g，$SiO_2$)純化，用0%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(10.8 mg，18.9 μmol，20%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.17 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.86 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 5.31 (dd, J=47.7, 3.5 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.87 (m, 2H) 2.23 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.63 (s, 6H)。*m/z* (esi) M+1 = 572.2。

【0764】

**實例188**



【0765】

**1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在密封管中在100℃下，將1,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-1-甲酸三級丁酯(50 mg，0.25 mmol)添加至N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧

基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.053 g，0.13 mmol)及DIPEA (49 mg，0.38 mmol)於DMSO (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-1-甲酸三級丁酯(46.6 mg，79.8 μmol，64%)。m/z (esi) M+1 = 584.3。

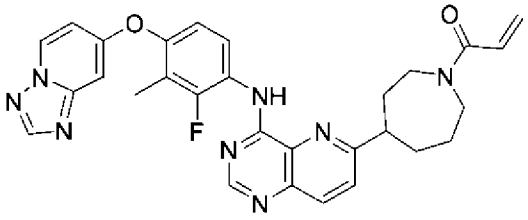
【0766】步驟B：將三氟乙酸(182 mg，1.60 mmol)添加至6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚烷-1-甲酸三級丁酯(46.6 mg，1當量，79.8 μmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於飽和$NaHCO_3$與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-(1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(37.5 mg，77.6 μmol，97.1%)。m/z (esi) M+1 = 484.2。

【0767】步驟C：將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(123 mg，194 μmol)添加至丁-2-炔酸(9.78 mg，116 μmol)、N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-(1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(37.5 mg，77.6 μmol)及DIPEA (50.1 mg，388 μmol)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物分配於水與EtOAc之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用5%至50% (含20% MeOH之

$CH_2Cl_2$)/$CH_2Cl_2$梯度溶離，得到1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基)丁-2-炔-1-酮(20.2 mg，36.8 μmol，47.4%)。$^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.08 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 6.91 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 4.41 (dd, J=9.6, 1.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.65 (m, 2H) 2.27 (d, J=3.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 550.2。

【0768】

**實例189**



【0769】

**1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在8 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (1.3 mg，1.4 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1′]二溴-鎳(3.5 mg，7.1 μmol)、哌啶(21 mg，0.19 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(3.1 mg，0.02 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40 mg，0.10 mmol)溶解/懸浮於DMA (1.0 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(79 mg，0.20 mmol)及4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(41 mg，0.19

mmol)之另一8 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (1.0 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(15 μL，0.19 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有錸及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射6小時(100%強度，1200 rpm攪拌，最大風扇速度)。真空濃縮反應物，且粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到呈鏡像異構物混合物之4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(16.4 mg，30%)。m/z (esi) M+1 = 585.2。

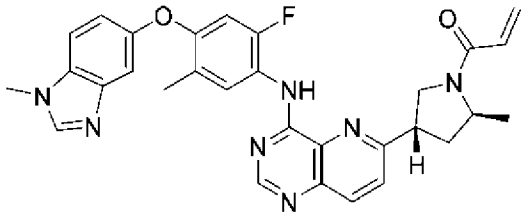
【0770】 步驟B：將三氟乙酸(43 μL，0.56 mmol)添加至4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(16.4 mg，0.04 μmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(12.0 mg，88%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 485.2。

【0771】 步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(40 μL，0.02 mmol)添加至所得N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(12.0 mg，0.03 mmol)及DIPEA (8.6 μL，0.05 mmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10%

$K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(4.9 mg，37%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.00 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.80 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 539.2。

【0772】

**實例190**



【0773】

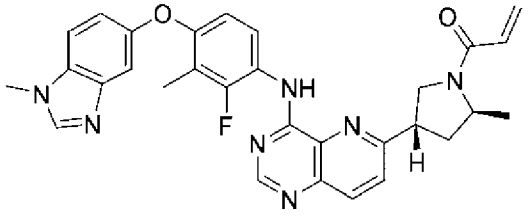
**1-((2*S*,4*S*)-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((2*S*,4*S*)-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡

咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(10.2 mg，52%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 - 9.04 (m, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.59 - 6.33 (m, 2H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 4.62 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.60 (m, 4H), 2.85 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 4H), 2.29 - 1.95 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 538.2。

【0774】

**實例191**



【0775】

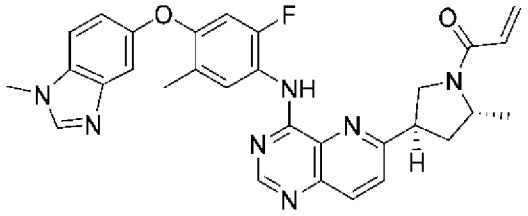
**1-((2*S*,4*S*)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用(2S,4S)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((2*S*,4*S*)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(16.2 mg，66%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 - 9.14 (m, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.56 - 8.32 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04

(m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.66 - 6.32 (m, 2H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.66 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.63 (m, 4H), 2.88 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 3H), 2.28 - 1.94 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 538.1。

【0776】

**實例192**



【0777】

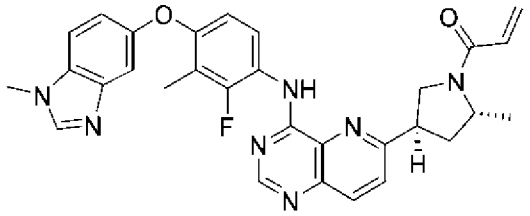
**1-((2*R*,4*R*)-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用(2R,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((2*R*,4*R*)-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(14.7 mg，66%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 - 9.04 (m, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.59 - 6.33 (m, 2H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 4.62 - 4.32 (m, 1H), 4.22 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.60 (m, 4H), 2.85 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 4H), 2.29 - 1.95 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 3H)。

*m/z* (esi) M+1 = 538.2。

【0778】

**實例193**



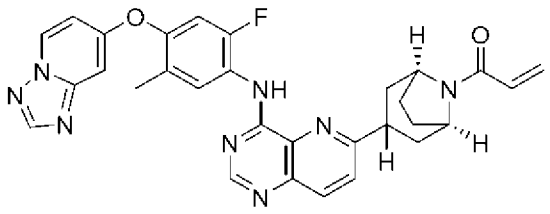
【0779】

**1-((2*R*,4*R*)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用(2R,4R)-4-羥基-2-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((2*R*,4*R*)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(12.6 mg，58%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 - 9.14 (m, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.56 - 8.32 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.66 - 6.32 (m, 2H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 4.66 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.63 (m, 4H), 2.88 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 3H), 2.28 - 1.94 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 538.1。

【0780】

**實例194**



【0781】

**1-((1*R*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向裝備有攪拌棒之小瓶中裝入N-(4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(50 mg，0.12 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(79 mg，0.24 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (14 mg，0.01 mmol)、2M $K_2CO_3$水溶液(0.18 mL，0.36 mmol)及1,4-二噁烷(1.2 mL)。此混合物用氬氣吹掃10分鐘，且密封試管。使混合物升溫至100℃後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用水/DCM稀釋，用DCM萃取，合併之萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。粗殘餘物經由12 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到(1*R*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(55.2 mg，78%)。*m/z* (esi) M+1 = 595.2。

【0782】步驟B：將10% Pd/C (98 mg，0.09 mmol)及甲酸銨(58 mg，0.92 mmol)添加至(1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(55 mg，0.09 mmol)於MeOH (1.0 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在64℃下攪拌1小時，隨後冷卻至室溫。過濾反應物且濃縮。為了移除過量甲酸銨，將殘餘物溶解於最少量之$CHCl_3$中，過濾

且濃縮。產物(1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(16.9 mg，31%)不經進一步純化即直接使用。m/z (esi) M+1 = 597.2。

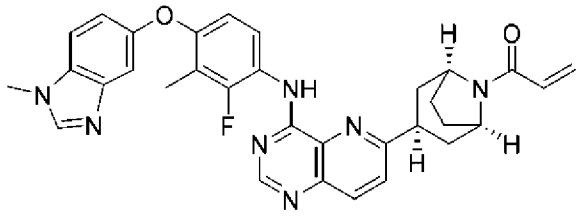
【0783】 步驟C：將三氟乙酸(45 μL，0.57 mmol)添加至(1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(16.9 mg，0.03 mmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-((1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(13.7 mg，97%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 497.2。

【0784】 步驟D：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(42 μL，0.02 mmol)添加至所得N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-((1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(13.0 mg，0.03 mmol)及DIPEA (9.1 μL，0.05 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-

基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(5.4 mg，37%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 - 9.24 (m, 1H), 8.92 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.70 - 3.25 (m, 1H), 2.73 - 2.35 (m, 2H), 2.28 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.26 - 1.77 (m, 6H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。

【0785】

**實例195**



【0786】

**1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向裝備有攪拌棒之小瓶中裝入6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(150 mg，0.35 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(231 mg，0.69 mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$ (40 mg，0.04 mmol)、2M $K_2CO_3$水溶液(0.52 mL，1.0 mmol)及1,4-二噁烷(3.5 mL)。此混合物用氬氣吹掃10分鐘，密封試管，且使混合物升溫至100℃後保持16小時，接著使其冷卻至室溫。混合物用水/DCM稀釋，用DCM萃取，合併之萃取物經硫酸鈉乾燥且減壓濃縮。粗殘餘物經由12 g

矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到(1R,5S)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(180.7 mg，86%)。m/z (esi) M+1 = 608.2。

【0787】步驟B：將10% Pd/C (316 mg，0.30 mmol)及甲酸銨(188 mg，3.0 mmol)添加至(1R,5S)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸三級丁酯(180.7 mg，3.0 mmol)於MeOH (3.0 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在64℃下攪拌1小時，隨後冷卻至室溫。過濾反應物且濃縮。為了移除過量甲酸銨，將殘餘物溶解於最少量之$CHCl_3$中，過濾且濃縮。產物(1R,3sr,5S)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(166.5 mg，92%)不經進一步純化即直接使用。m/z (esi) M+1 = 610.2。

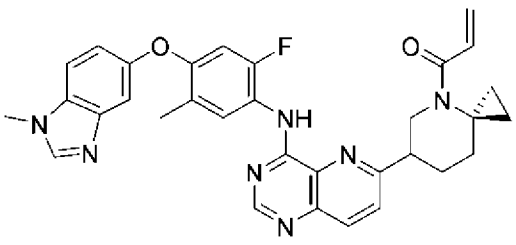
【0788】步驟C：將三氟乙酸(0.4 mL，5.2 mmol)添加至(1R,3sr,5S)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(160 mg，0.26 mmol)於DCM (2.7 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。粗殘餘物使用HPLC純化，用0%至50%乙腈+0.1% TFA/水+0.1% TFA溶離，得到次要非鏡像異構物6-((1R,3,2,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-

基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(7.3 mg，5.5%)。m/z (esi) M+1 = 510.2。

【0789】 步驟D：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(28 μL，0.01 μmol)添加至所得6-((1R,3,2,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(7.3 mg，0.01 mmol)及DIPEA (4.9 μL，0.03 mmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到1-((1R,3s,5S)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧 啶-6-基)-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(6.4 mg，80%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 - 9.24 (m, 1H), 8.92 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.01 - 4.81 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.70 - 3.25 (m, 1H), 2.73 - 2.35 (m, 2H), 2.28 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.26 - 1.77 (m, 6H)。*m/z* (esi) M+1 = 564.2。

【0790】

**實例196**



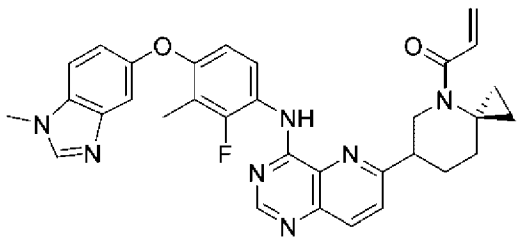
【0791】

**1-(6-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用6-羥基-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-(6-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮(9.3 mg，70%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 - 9.21 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 - 8.40 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.40 - 6.32 (m, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 - 1.92 (m, 3H), 1.28 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.92 - 0.68 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 564.2。

【0792】

**實例197**



【0793】

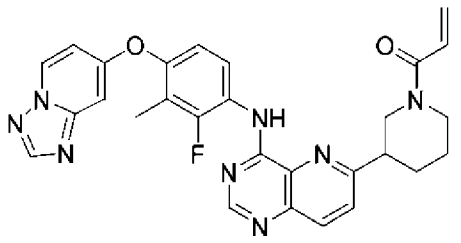
**1-(6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)**

**吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用6-羥基-4-氮雜螺[2.5]辛烷-4-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-(6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮(14.0 mg，70%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.42 - 6.34 (m, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 5.00 - 4.66 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 - 3.05 (m, 2H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.44 - 1.28 (m, 2H), 1.19 - 1.04 (m, 1H), 0.94 - 0.67 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 564.2。

【0794】

**實例198**



【0795】

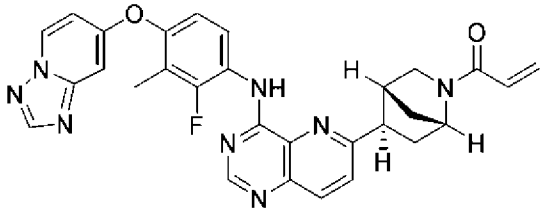
**1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用3-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮

雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(12.3 mg，54%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 - 9.39 (m, 1H), 8.87 - 8.66 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.72 - 6.60 (m, 1H), 6.36 - 6.27 (m, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 4.91 - 4.67 (m, 1H), 4.44 - 3.96 (m, 1H), 3.65 - 3.25 (m, 1H), 3.23 - 2.77 (m, 2H), 2.44 - 2.15 (m, 4H), 2.13 - 1.82 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 525.2。

【0796】

**實例199**



【0797】

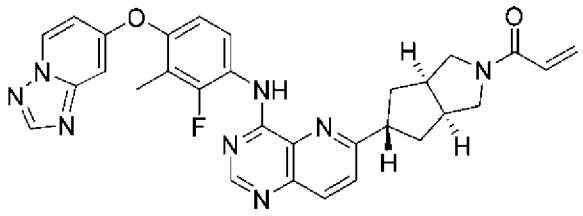
**外消旋-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(16.6 mg，60%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (s, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 1H), 7.88 - 7.57

(m, 1H), 7.11 - 6.83 (m, 3H), 6.70 - 6.32 (m, 2H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 4.96 - 4.63 (m, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 3H), 2.16 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.64 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 537.2。

【0798】

**實例200**



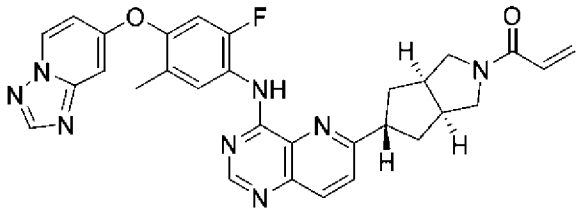
【0799】

**1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用5-羥基六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮(6.8 mg，25%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 - 9.47 (m, 1H), 8.86 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.58 - 6.45 (m, 1H), 6.45 - 6.33 (m, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 3.95 - 3.48 (m, 5H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 2.59 - 2.26 (m, 2H), 2.22 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 2.20 - 1.87 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.1。

【0800】

**實例201**



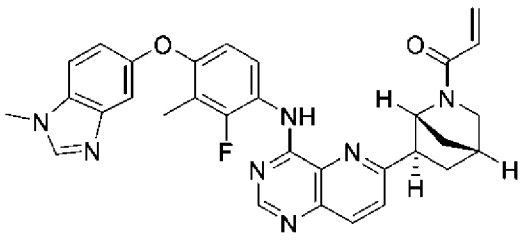
【0801】

**1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用5-羥基六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮(15.1 mg，50%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 - 9.39 (m, 1H), 8.90 - 8.80 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.56 - 6.33 (m, 2H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 3.99 - 3.45 (m, 4H), 3.20 - 2.98 (m, 2H), 2.61 - 2.29 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 3H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 551。

【0802】

**實例202**



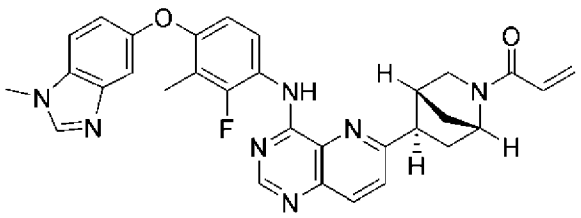
【0803】

**外消旋-1-((1*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((1*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(8.7 mg，50%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 - 9.30 (m, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.63 - 6.32 (m, 2H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 4.97 - 4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.52 - 2.21 (m, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 550.2。

【0804】

**實例203**



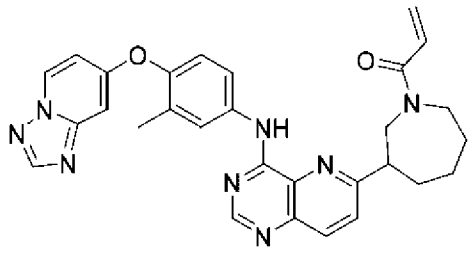
【0805】

**外消旋-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(12.3 mg，51%)。$^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 - 9.31 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.57 - 8.48 (m, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.68 - 6.34 (m, 2H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 4.93 - 4.63 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.33 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 3H), 2.16 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.59 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 550.2。

【0806】

**實例204**



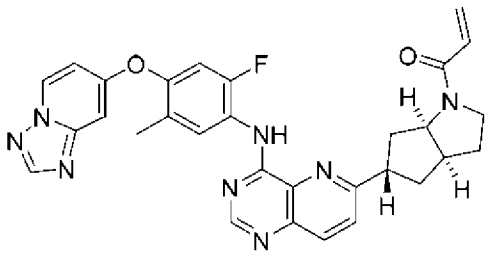
【0807】

**1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用3-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(18.1 mg，67%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.57 - 9.00 (m, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 8.05 - 7.83 (m, 2H), 7.77 - 7.59 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.27 - 3.93 (m, 2H), 3.85 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.21 (m, 1H), 2.28 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.21 - 1.78 (m, 5H), 1.66 - 1.59 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 521.2。

【0808】

**實例205**



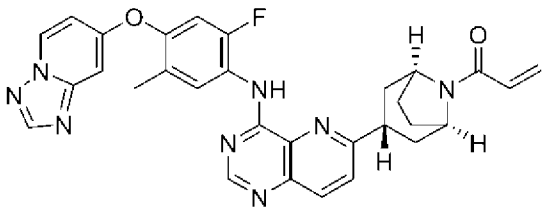
【0809】

**外消旋-1-((3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用(3aS,6aR)-5-羥基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮(29.0 mg，74%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 - 9.39 (m, 1H), 8.91 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 1H), 2.60 - 2.26 (m, 6H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。

【0810】

**實例206**



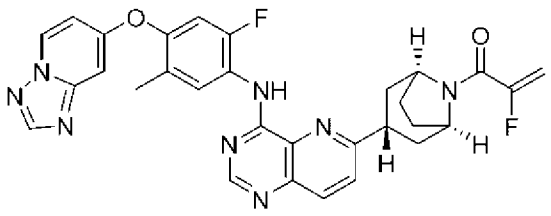
【0811】

**1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(15.3 mg，68%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.84 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 5H), 2.06 - 1.90 (m, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。

【0812】

**實例207**



【0813】

**1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在40 mL小瓶中，將Ir(dtbbpy)(ppy)$_2$ (6.5 mg，7.1 μmol)、NiBr$_2$ dtbbpy (17.3 mg，36 μmol)、喹啶(105 mg，0.95 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(15.7 mg，0.11 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200 mg，0.47 mmol)溶解/懸浮於DMA (4.8 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(394 mg，1.0 mmol)、3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(216 mg，0.95 mmol)之另一40 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (4.8 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(76 μL，0.95 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，750 rpm攪拌，最大風扇速度)。真空濃縮反應物，且粗殘餘物經由40 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到(1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(105.4 mg，37%)。m/z (esi) M+1 = 597.2。

【0814】步驟B：將三氟乙酸(262 μL，3.4 mmol)添加至

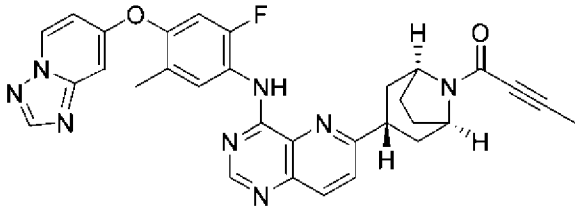
(1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(101.5 mg，0.17 mmol)於DCM (1.7 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-((1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(84.3 mg，100%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 497.2。

【0815】步驟C：在空氣下在23℃下，將含2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(50 wt%)之DMF (240 μL，0.40 mmol)添加至DIPEA (0.14 mL，0.81 mmol)、N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-((1R,3r,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20 mg，0.04 mmol)及2-氟丙烯酸(18 mg，0.20 mmol)於DMF (0.75 mL)中之經攪拌溶液中。在50℃下1小時後，將反應混合物冷卻至室溫，用水及EtOAc稀釋，且用EtOAc (3×)萃取水層。合併之有機層用鹽水(3×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到1-((1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-2-氟丙-2-烯-1-酮(5.0 mg，22%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.84 - 8.78 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.92 -

6.86 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 47.3, 3.2 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 16.5, 3.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 3.57 (tt, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.13 - 1.90 (m, 5H)。19F NMR (376 MHz, CDCl3) δ -109.05 (dd, J = 47.2, 16.6 Hz, 1F), -130.09 (t, J = 10.0 Hz, 1F)。*m/z* (esi) M+1 = 569.2。

【0816】

**實例208**



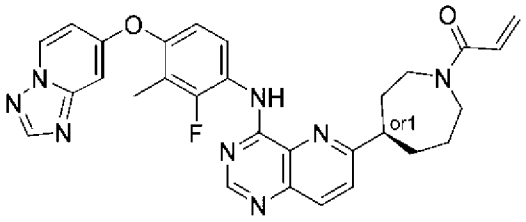
【0817】

**1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丁-2-炔-1-酮**

根據實例207之程序，使用丁-2-炔酸代替2-氟丙烯酸來製備，得到1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丁-2-炔-1-酮(7.5 mg，33%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 4.85 (dt, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 4.70 (dt, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (tt, J = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 563.2。

【0818】

**實例209**



【0819】

***rel*-(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在40 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (6.5 mg，7.1 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1']二溴-鎳(17.2 mg，36 μmol)、吡啶(105 mg，0.95 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(15.7 mg，0.11 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(中間體S，200 mg，0.47 mmol)溶解/懸浮於DMA (4.8 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(394 mg，1.0 mmol)及4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(204 mg，0.95 mmol)之另一20 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (4.8 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(76 μL，0.95 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，750 rpm攪拌，最大風扇速度)。真空濃縮反應物，且粗殘餘物經由40 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到外消旋-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯。鏡像異構物混合物隨後藉由對掌性製備型

SFC (30% EtOH/$CO_2$，60 mL/min；100巴出口壓力，2 cm × 25 cm Whelk-01 RR管柱)分離，得到rel-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(38 mg，14%)。m/z (esi) M+1 = 585.3。

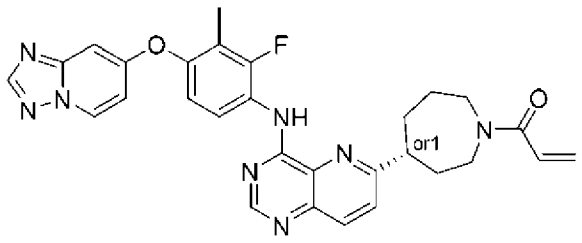
【0820】 步驟B：將三氟乙酸(0.10 mL，1.3 mmol)添加至rel-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(38 mg，0.07 mmol)於DCM (0.7 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到rel-(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(19.9 mg，63%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 485.2。$[\alpha]_D^{23}$= -4.6。

【0821】 步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(25 μL，0.01 mmol)添加至rel-(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(7.6 mg，0.02 mmol)及DIPEA (5.5 μL，0.03 mmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到rel-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(5.6 mg，66%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s,

1H), 8.83 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.00 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.75 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 539.2。

【0822】

**實例210**



【0823】

***rel*-(*S*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在40 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (6.5 mg，7.1 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1′]二溴-鎳(17.2 mg，36 μmol)、喹啶(105 mg，0.95 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(15.7 mg，0.11 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200 mg，0.47 mmol)溶解/懸浮於DMA (4.8 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(394 mg，1.0 mmol)及4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(204 mg，0.95 mmol)之另一20 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (4.8 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(76 μL，0.95 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液

吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有錸及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，750 rpm攪拌，最大風扇速度)。真空濃縮反應物，且粗殘餘物經由40 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到外消旋-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯。經純化之鏡像異構物混合物隨後藉由對掌性製備型SFC (30% EtOH/$CO_2$，60 mL/min；100巴出口壓力，2 cm × 25 cm Whelk-01 RR管柱)分離，得到rel-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(42 mg，15%)。m/z (esi) M+1 = 585.3。

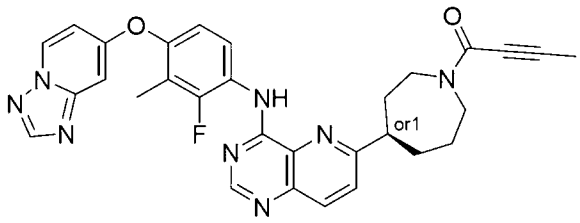
【0824】 步驟B：將三氟乙酸(0.11 mL，1.4 mmol)添加至rel-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(40 mg，0.07 mmol)於DCM (0.7 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到rel-(S)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(29.1 mg，88%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 485.2。$[\alpha]_D^{23}$= +6.4。

【0825】 步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(33 μL，0.02 mmol)添加至rel-(S)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺

(10 mg，0.02 mmol)及DIPEA (7.2 μL，0.04 mmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到rel-(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(5.2 mg，47%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 8.83 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.00 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.75 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 539.2。

【0826】

**實例211**



【0827】

***rel*-(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在40 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (6.5 mg，7.1 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1']二溴-鎳(17.2 mg，36 μmol)、哌啶(105 mg，0.95 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(15.7 mg，0.11 mmol)及N-(4-

([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200 mg，0.47 mmol)溶解/懸浮於DMA (4.8 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(394 mg，1.0 mmol)及4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(204 mg，0.95 mmol)之另一20 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (4.8 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(76 μL，0.95 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，750 rpm攪拌，最大風扇速度)。真空濃縮反應物，且粗殘餘物經由40 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到外消旋-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯。鏡像異構物混合物隨後藉由對掌性製備型SFC (30% EtOH/$CO_2$，60 mL/min；100巴出口壓力，2 cm × 25 cm Whelk-01 RR管柱)分離，得到rel-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(38 mg，14%)。m/z (esi) M+1 = 585.3。

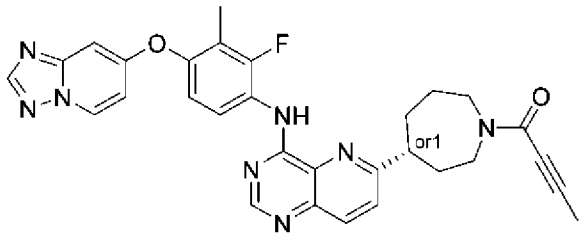
【0828】 步驟B：將三氟乙酸(0.1 mL，1.3 mmol)添加至rel-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(38 mg，0.07 mmol)於DCM (0.7 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，

得到rel-(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(19.9 mg，63%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 485.2。$[\alpha]_D^{23}$= -4.6。

【0829】步驟C：在空氣下在23℃下，將含2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(50 wt%)之DMF (23 μL，0.04 mmol)添加至DIPEA (14 μL，0.08 mmol)、rel-(R)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(7.7 mg，0.02 mmol)及丁-2-炔酸(2.0 mg，0.02 mmol)於DMF (0.75 mL)中之經攪拌溶液中。2小時後，用水及EtOAc稀釋反應混合物，且用EtOAc (3×)萃取水層。合併之有機層用鹽水(3×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到rel-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丁-2-炔-1-酮(2.2 mg，25%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.18 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。

【0830】

**實例212**



【0831】

***rel*-(*S*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丁-2-炔-1-酮**

步驟A：在40 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (6.5 mg，7.1 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1′]二溴-鎳(17.2 mg，36 μmol)、哌啶(105 mg，0.95 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(15.7 mg，0.11 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200 mg，0.47 mmol)溶解/懸浮於DMA (4.8 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(394 mg，1.0 mmol)及4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(204 mg，0.95 mmol)之另一20 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (4.8 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(76 μL，0.95 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，750 rpm攪拌，最大風扇速度)。真空濃縮反應物，且粗殘餘物經由40 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到外消旋-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯。經純化之鏡像異構物混合物隨後藉由對掌性製備型SFC

(30% EtOH/$CO_2$，60 mL/min；100巴出口壓力，2 cm × 25 cm Whelk-01 RR管柱)分離，得到rel-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(42 mg，15%產率，99%純度)。m/z (esi) M+1 = 585.3。

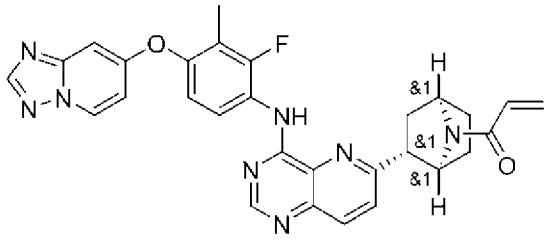
【0832】步驟B：將三氟乙酸(0.11 mL，1.4 mmol)添加至rel-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯(40 mg，0.07 mmol)於DCM (0.7 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到rel-(S)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(29.1 mg，88%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 485.2。$[\alpha]_D^{23}$= +6.4。

【0833】步驟C：在空氣下在23℃下，將含2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(50 wt%)之DMF (32 µL，0.06 mmol)添加至DIPEA (19 µL，0.11 mmol)、rel-(S)-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(氮雜環庚烷-4-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(10.7 mg，0.02 mmol)及丁-2-炔酸(2.8 mg，0.03 mmol)於DMF (0.75 mL)中之經攪拌溶液中。2小時後，用水及EtOAc稀釋反應混合物，且用EtOAc (3×)萃取水層。合併之有機層用鹽水(3×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮。粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到rel-(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-

1-基)丁-2-炔-1-酮(4.3 mg，35%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.18 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。

【0834】

**實例213**



【0835】

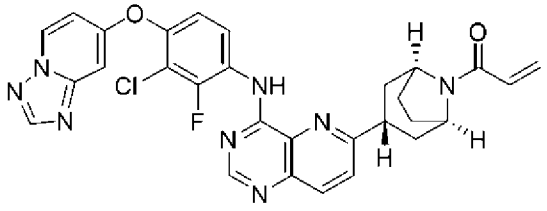
**外消旋-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用2-羥基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮(6.0 mg，54%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 - 9.25 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.56 - 6.25 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.76 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 4.95 (m, 1H), 4.62 -

4.45 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.58 - 2.18 (m, 5H), 2.15 - 1.61 (m, 4H)。*m/z* (esi) M+1 = 537.2。

【0836】

**實例214**



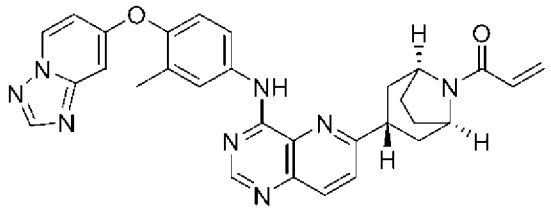
【0837】

**1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(6.8 mg，54%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 3.60 (tt, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 2.37 - 1.86 (m, 8H)。*m/z* (esi) M+1 = 571.2。

【0838】

**實例215**



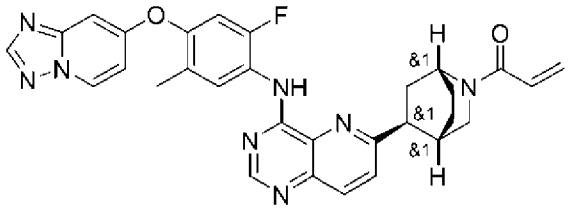
【0839】

**1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(24.1 mg，74%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 1H), 3.58 (tt, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 4H), 2.26 - 1.90 (m, 7H)。*m/z* (esi) M+1 = 533.2。

【0840】

**實例216**



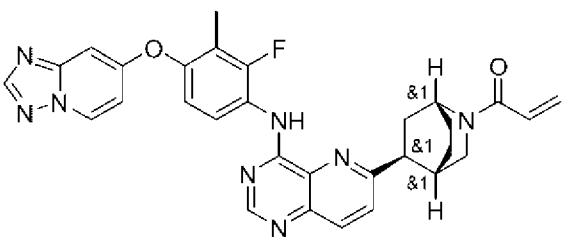
【0841】

**外消旋-1-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(6.4 mg，64%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 - 9.47 (m, 1H), 8.96 - 8.84 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.00 - 6.83 (m, 3H), 6.67 - 6.52 (m, 1H), 6.50 - 6.31 (m, 1H), 5.81 - 5.66 (m, 1H), 4.93 - 4.20 (m, 1H), 3.94 - 3.45 (m, 3H), 2.81 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.24 (m, 5H), 2.06 - 1.68 (m, 4H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。

【0842】

**實例217**



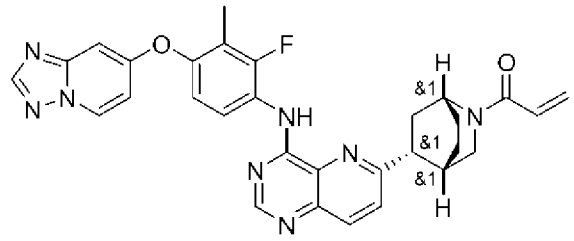
【0843】

**外消旋-1-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(9.1 mg，63%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 - 9.53 (m, 1H), 8.93 - 8.81 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.30 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 5.00 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.57 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。

【0844】

**實例218**



【0845】

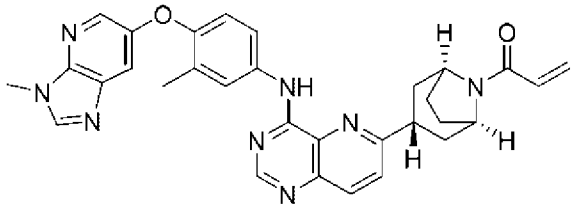
**外消旋-1-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)**

**丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(5.2 mg，64%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 - 9.34 (m, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 1H), 8.74 - 8.60 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.69 - 6.25 (m, 2H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 4.95 - 4.18 (m, 1H), 3.89 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.51 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 3H), 2.14 - 1.79 (m, 4H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。

【0846】

**實例219**



【0847】

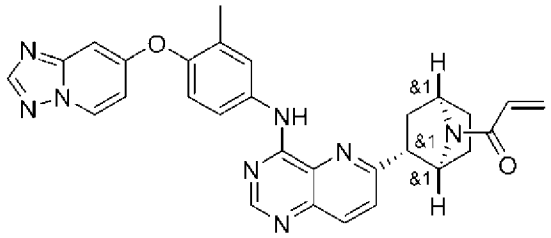
**1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-

胺且使用3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(9.1 mg，59%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.94 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (tt, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 - 1.88 (m, 8H)。*m/z* (esi) M+1 = 547.3。

【0848】

**實例220**



【0849】

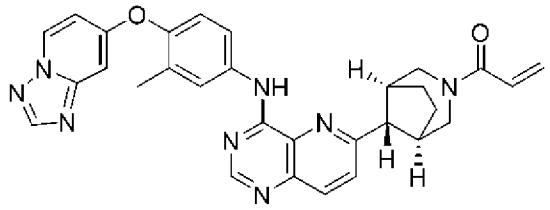
**外消旋-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且

使用2-羥基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到外消旋-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮(13.4 mg，62%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.34 - 9.39 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.39 - 8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.57 - 5.85 (m, 2H), 5.73 - 5.49 (m, 1H), 5.28 - 4.99 (m, 1H), 4.63 - 4.16 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.74 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 3H), 2.18 - 1.89 (m, 3H), 1.89 - 1.60 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 519.2。

【0850】

**實例221**



【0851】

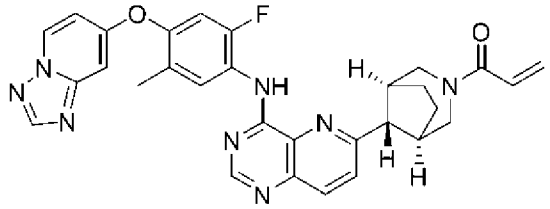
**1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用(1R,5S,8r)-8-羥基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶

-6-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮(4.9 mg，51%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.06 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 533.3。

【0852】

**實例222**



【0853】

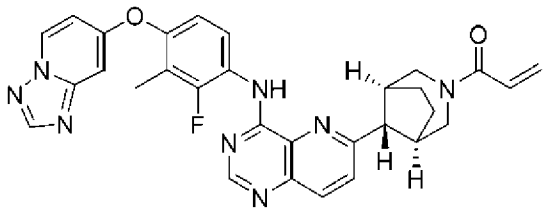
**1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用(1R,5S,8r)-8-羥基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-

*d*]嘧啶-6-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮(2.0 mg，33%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.91 - 8.82 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.3。

【0854】

**實例223**



【0855】

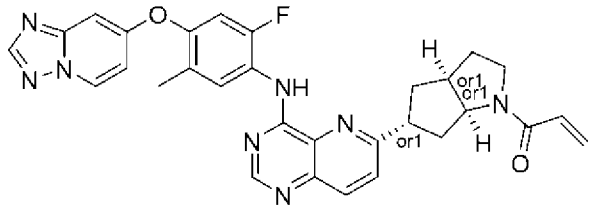
**1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用(1R,5S,8r)-8-羥基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮(1.7 mg，27%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz,

1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.48 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.22 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.01 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.3。

【0856】

**實例224**



【0857】

***rel*-1-((3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[*b*]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在40 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (6.5 mg，7.1 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1′]二溴-鎳(17.3 mg，36 μmol)、喹啶(105 mg，0.95 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(15.7 mg，0.11 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(200 mg，0.47 mmol)溶解/懸浮於DMA (4.8 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(394 mg，1.0 mmol)及外消旋-(3aS,6aR)-5-羥基六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(216 mg，0.95 mmol)之另一40 mL小瓶中添加

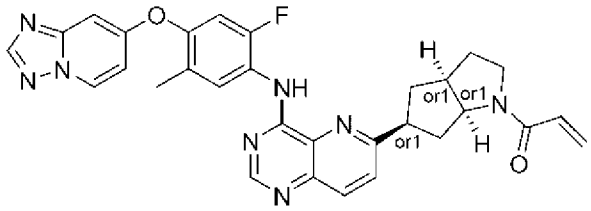
經脫氣的MTBE (4.8 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(77 μL，0.95 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，750 rpm攪拌，最大風扇速度)。真空濃縮反應物，且粗殘餘物經由40 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到外消旋-(3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯。鏡像異構物混合物接著使用對掌性製備型SFC (50% EtOH/$CO_2$，50 mL/min，35℃；100巴出口壓力，30 mm × 250 mm AD-H管柱)分離，得到rel-(3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(22 mg，7.8%)。m/z (esi) M+1 = 597.3。

【0858】步驟B：將三氟乙酸(57 μL，0.74 mmol)添加至rel-(3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯(22 mg，0.04 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到rel-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-((3aR,5S,6aR)-八氫環戊[b]吡咯-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(14.3 mg，78%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 497.2。

【0859】 步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(46 μL，0.02 mmol)添加至rel-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-((3aR,5S,6aR)-八氫環戊[b]吡咯-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(14.3 mg，0.03 mmol)及DIPEA (0.01 mL，0.06 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到rel-1-((3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(10.2 mg，64%)。此單一鏡像異構物之立體化學任意指定。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 - 9.39 (m, 1H), 8.91 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 1H), 2.60 - 2.26 (m, 6H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 1H)。m/z (esi) M+1 = 551.2。$[\alpha]_D^{23}$= +38.60°。

【0860】

**實例225**



【0861】

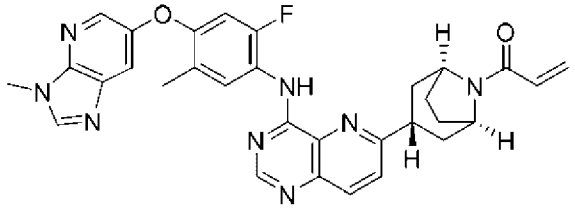
***rel*-1-((3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-**

**5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2*H*)-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例224之程序，使用對掌性製備型SFC後之剩餘鏡像異構物來製備。此單一鏡像異構物之立體化學任意指定。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 - 9.39 (m, 1H), 8.91 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.64 - 6.48 (m, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 2.96 (m, 1H), 2.60 - 2.26 (m, 6H), 2.25 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。$[\alpha]_D^{23}$= -32.59°。

【0862】

**實例226**



【0863】

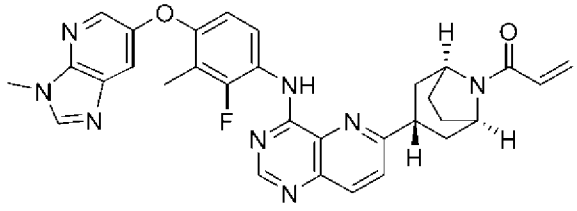
**1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((2-氟-5-甲基-

4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(22.1 mg，74%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.38 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.29 - 1.85 (m, 6H)。*m/z* (esi) M+1 = 565.2。

【0864】

**實例227**



【0865】

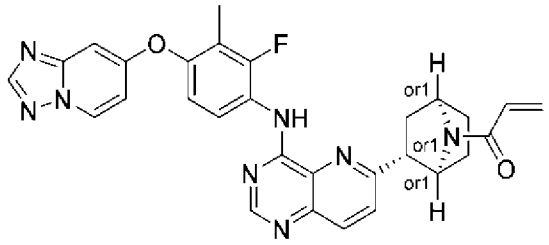
**1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，使用6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且使用3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧

啶-6-基)-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(10.0 mg，44%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 2.32 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.26 - 1.89 (m, 6H)。*m/z* (esi) M+1 = 565.2。

【0866】

**實例228**



【0867】

***rel*-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在8 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (1.3 mg，1.4 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1′]二溴-鎳(3.5 mg，7.1 μmol)、喹啶(21 mg，0.19 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(3.1 mg，0.02 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(中間體S，40 mg，0.10 mol)溶解/懸浮於DMA (1.0 mL)中。在氮氣

下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(79 mg，0.20 mmol)及2-羥基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯(43 mg，0.19 mmol)之另一8 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (1.0 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(15 μL，0.19 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，1200 rpm攪拌，最大風扇速度)。並行進行四個反應，對掌性分離後得到所需量之產物。合併反應物且真空濃縮，且粗殘餘物經由40 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到外消旋-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯。鏡像異構物混合物隨後藉由對掌性製備型SFC (40% EtOH (0.1% DEA)/$CO_2$，85 mL/min，35℃；100巴出口壓力，30 mm × 250 mm Regis Whelk-01 RR管柱)分離，得到rel-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯(26 mg，12%)。m/z (esi) M+1 = 583.2。

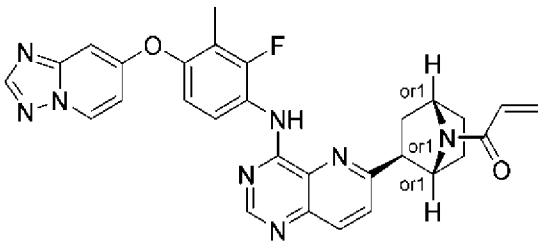
【0868】步驟B：將三氟乙酸(69 μL，0.89 mmol)添加至rel-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯(26 mg，0.04 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉

乾燥，過濾且真空濃縮，得到rel-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-((1S,2R,4R)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(18.8 mg，87%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 483.2。

【0869】 步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(44 μL，0.02 mmol)添加至rel-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-((1S,2R,4R)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(13.2 mg，0.03 mmol)及DIPEA (9.5 μL，0.06 mmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到rel-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮(8.1 mg，55%)。此單一鏡像異構物之立體化學任意指定。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 - 9.25 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.56 - 6.25 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.76 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 4.95 (m, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.58 - 2.18 (m, 5H), 2.15 - 1.61 (m, 4H)。*m/z* (esi) M+1 = 537.2。$[\alpha]_D^{23}$ = -86.67°。

【0870】

**實例229**



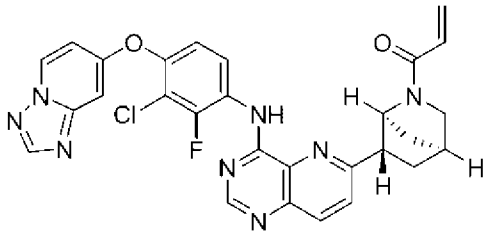
【0871】

***rel*-1-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例228之程序，使用對掌性製備型SFC後之剩餘鏡像異構物來製備。此單一鏡像異構物之立體化學任意指定。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 - 9.25 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.48 - 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.56 - 6.25 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.76 - 5.35 (m, 1H), 5.28 - 4.95 (m, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.58 - 2.18 (m, 5H), 2.15 - 1.61 (m, 4H)。*m/z* (esi) M+1 = 537.2。$[\alpha]_D^{23}$= +112.00°。

【0872】

**實例230**



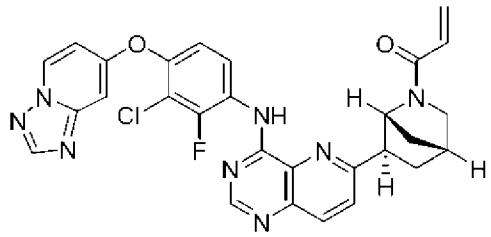
【0873】

**1-((1*S*,4*S*,6*S*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且用(1S,4R,6S)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*S*,4*S*,6*S*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(6.1 mg，56%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 - 9.44 (m, 1H), 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 1H), 7.91 - 7.61 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.31 (m, 2H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 4.95 - 4.64 (m, 1H), 3.67 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.71 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 557.1。

【0874】

**實例231**



【0875】

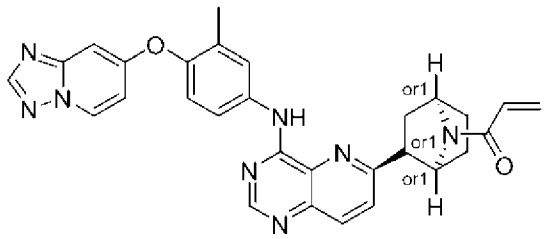
**1-((1*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例189之程序，用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-

3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且用(1R,4S,6R)-6-羥基-2-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸三級丁酯代替4-羥基氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯來製備，得到1-((1*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮(6.3 mg，57%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 - 9.44 (m, 1H), 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 - 8.14 (m, 1H), 7.91 - 7.61 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.31 (m, 2H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 4.95 - 4.64 (m, 1H), 3.67 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.71 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 557.1。

【0876】

**實例232**



【0877】

***rel*-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在8 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (1.4 mg，1.5 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二

甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1′]二溴-鎳(3.6 mg，7.4 μmol)、喹啶(22 mg，0.20 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(3.3 mg，0.02 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(中間體Y，40 mg，0.10 mmol)溶解/懸浮於DMA (1.0 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(82 mg，0.21 mmol)及2-羥基-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯(42 mg，0.2 mmol)之另一8 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (1.0 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(16 μL，0.20 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，1200 rpm攪拌，最大風扇速度)。並行進行三個反應，對掌性分離後得到所需量之產物。合併反應物且真空濃縮，且粗殘餘物經由24 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到外消旋-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯。鏡像異構物混合物隨後藉由對掌性製備型SFC (40% iPrOH (0.1% DEA)/$CO_2$，70 mL/min；100巴出口壓力，30 mm × 250 mm AD-H管柱)分離，得到rel-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯(32 mg，19%)。m/z (esi) M+1 = 565.2。

【0878】步驟B：將三氟乙酸(87 μL，1.1 mmol)添加至rel-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺

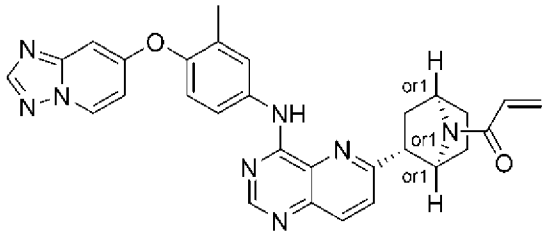
基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-7-甲酸三級丁酯(32 mg，0.06 mmol)於DCM (0.6 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到rel-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-6-((1S,2R,4R)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(22.3 mg，85%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 465.2。

【0879】步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(96 μL，0.05 mmol)添加至rel-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-((1S,4R,5R)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(22.3 mg，0.05 mmol)及DIPEA (15.7 μL，0.10 mmol)於DCM (0.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到rel-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮(18.0 mg，72%)。此單一鏡像異構物之立體化學任意指定。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.28 - 9.38 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.41 - 8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.54 - 5.85 (m, 2H), 5.73 - 4.95 (m, 2H), 4.61 - 4.17 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.80 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.25

(m, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.61 (m, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 519.2。$[\alpha]_D^{23}$= +123.97°。

【0880】

**實例233**



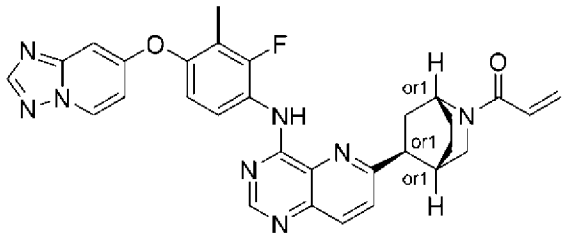
【0881】

***rel*-1-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例232之程序，使用對掌性製備型SFC後之剩餘鏡像異構物來製備。此單一鏡像異構物之立體化學任意指定。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.28 - 9.38 (m, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.41 - 8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.54 - 5.85 (m, 2H), 5.73 - 4.95 (m, 2H), 4.61 - 4.17 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.80 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.25 (m, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.61 (m, 3H)。*m/z* (esi) M+1 = 519.2。$[\alpha]_D^{23}$= -66.85°。

【0882】

**實例234**



【0883】

***rel*-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在8 mL小瓶中，將六氟磷酸(4,4'-二-三級丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III) (1.3 mg，1.4 μmol)、(SP-4-2)-[4,4'-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2'-聯吡啶-κN1,κN1′]二溴-鎳(3.5 mg，7.1 μmol)、啡啶(21 mg，0.19 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(3.1 mg，0.02 mmol)及N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40 mg，0.10 mmol)溶解/懸浮於DMA (1.0 mL)中。在氮氣下向含有5,7-二-三級丁基-3-苯基-3-(四氟-l5-硼烷基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-3-鎓-2-物(79 mg，0.20 mmol)及5-羥基-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(43 mg，0.19 mmol)之另一8 mL小瓶中添加經脫氣的MTBE (1.0 mL)。攪拌5分鐘後，添加吡啶(15 μL，0.19 mmol)。再攪拌10分鐘後，將溶液吸入注射器中，且經由注射器式過濾器過濾至含有鎳及銥組分之反應小瓶中。接著將小瓶加蓋，且用氮氣鼓泡10分鐘，覆上石蠟膜，且在整合式光反應器中用450 nm光照射12小時(100%強度，1200 rpm攪拌，最大風扇速度)。並行進行四個反應，對掌性分離後得到所需量之產物。合併反應物且真空濃縮，且粗殘餘物經由40 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到外消旋-(1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-

基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯。鏡像異構物混合物隨後藉由對掌性製備型SFC (30% MeOH (0.1% DEA)/$CO_2$，60 mL/min；100巴出口壓力，30 mm × 250 mm OD-H管柱)分離，得到rel-(1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(23 mg，10%)。m/z (esi) M+1 = 597.2。

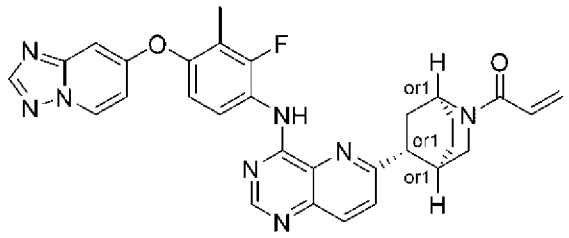
【0884】步驟B：將三氟乙酸(59 μL，0.77 mmol)添加至rel-(1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(23 mg，0.04 mmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌2小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到rel-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-((1R,4S,5S)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(17.1 mg，89%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 497.1。

【0885】步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(69 μL，0.03 mmol)添加至rel-N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-((1R,4S,5S)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(17.1 mg，0.03 mmol)及DIPEA (11.1 μL，0.07 mmol)於DCM (0.4 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合

併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到rel-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(15.0 mg，79%)。此單一鏡像異構物之立體化學任意指定。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 - 9.53 (m, 1H), 8.93 - 8.81 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.30 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 5.00 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.57 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。$[\alpha]_D^{23}$= +26.48°。

【0886】

**實例235**



【0887】

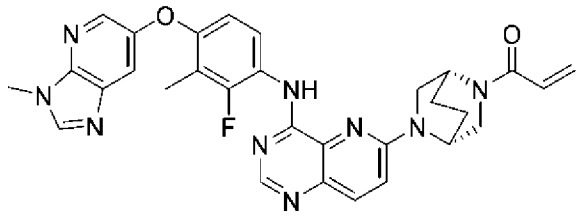
***rel*-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例234之程序，使用對掌性製備型SFC後之剩餘鏡像異構物來製備。此單一鏡像異構物之立體化學任意指定。$^1$H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 9.58 - 9.53 (m, 1H), 8.93 - 8.81 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 6.52 - 6.30 (m, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 1H), 5.00 - 4.20 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.57 (m, 1H)。*m/z* (esi) M+1 = 551.2。$[\alpha]_D^{23}$= -10.76°。

【0888】

**實例236**



【0889】

**1-((1*R*,4*R*)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向小瓶中添加6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(中間體HH，30 mg，0.07 mmol)及(1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(29 mg，0.14 mmol)，接著添加DMSO (0.46 mL)及DIPEA (24 μL，0.14 mmol)。接著使混合物升溫至100℃，將其攪拌6小時。接著將混合物冷卻至環境溫度，且用水及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋。藉由真空過濾分離所得固體，且用水洗滌固體，接著將其溶解於$CHCl_3$中且經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(12G RediSep，2至8% MeOH/$CH_2Cl_2$)

純化，得到呈固體狀之(1R,4R)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(38 mg，90%)。m/z (esi) M+1 = 612.2。

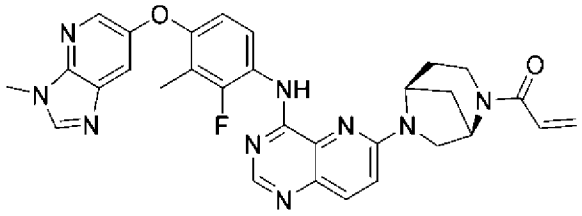
【0890】 步驟B：將三氟乙酸(91 μL，1.2 mmol)添加至(1R,4R)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷-2-甲酸三級丁酯(36.1 mg，0.06 mmol)於DCM (1.2 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌1小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到6-((1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(29.0 mg，96%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 512.2。

【0891】 步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(0.11 mL，0.06 mmol)添加至6-((1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(29.0 mg，0.06 mmol)及DIPEA (19.7 μL，0.11 mmol)於DCM (0.6 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到1-((1R,4R)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮

(25.8 mg，81%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 8.63 - 8.53 (m, 2H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.14 - 7.94 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.66 - 6.35 (m, 2H), 5.81 - 5.72 (m, 1H), 5.11 - 4.38 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 566.2。

【0892】

**實例237**



【0893】

**1-((1*R*,5*S*)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向小瓶中添加6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(34 mg，0.08 mmol)及(1R,5S)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(33 mg，0.16 mmol)，接著添加DMSO (0.52 mL)及DIPEA (20 μL，0.12 mmol)。接著使混合物升溫至100℃，將其攪拌6小時。接著將混合物冷卻至環境溫度，且用水及飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋。藉由真空過濾分離所得固體，且用水洗滌固體，將其溶解於$CHCl_3$中，且經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗產物接著經由管柱層析(12G RediSep，2至8% MeOH/$CH_2Cl_2$)純化，得到呈固體狀之(1R,5S)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(45.9 mg，96%)。m/z (esi) M+1 = 612.3。

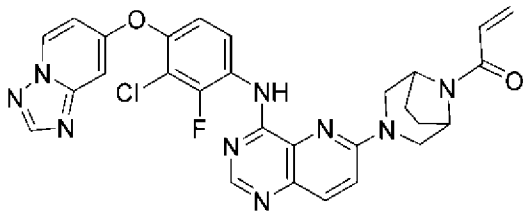
【0894】 步驟B：將三氟乙酸(0.12 mL，1.5 mmol)添加至(1R,5S)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸三級丁酯(45.9 mg，0.08 mmol)於DCM (1.5 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在23℃下攪拌1小時，隨後用EtOAc稀釋且用10% $K_2CO_3$淬滅。用EtOAc (3×)萃取水相，且用10% $K_2CO_3$洗滌合併之有機層。有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到6-((1R,5S)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(36.5 mg，95%)，其不經進一步純化即直接用於下一反應中。m/z (esi) M+1 = 512.2。

【0895】 步驟C：在0℃下將呈於DCM中之0.5M溶液形式之丙烯醯氯(0.14 mL，0.07 mmol)添加至6-((1R,5S)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(36.5 mg，0.07 mmol)及DIPEA (24.9 μL，0.14 mmol)於DCM (0.8 mL)中之經攪拌溶液中。將反應混合物在此溫度下攪拌10分鐘，隨後將其分配於10% $K_2CO_3$與DCM之間。用DCM (3×)萃取水相。合併之有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，且粗殘餘物經由4 g矽膠濾筒純化，用1-10% MeOH/DCM梯度溶離，得到1-((1R,5S)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮(37.5 mg，92%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 - 8.56 (m,

2H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.47 (m, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.64 - 4.84 (m, 1H), 4.57 - 3.84 (m, 4H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 3.42 - 3.21 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.82 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 566.2。

【0896】

**實例238**



【0897】

**1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：在小瓶中合併N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(40 mg，0.084 mmol)、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(53 mg，0.25 mmol)、DMSO (0.5 mL)及DIPEA (73 μL，0.42 mmol)。將混合物在120℃下攪拌16小時，接著冷卻至環境溫度。將反應混合物傾入水(10 mL)中且用DCM (10 mL)萃取兩次。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(0至16% MeOH/DCM)純化，得到固體3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(43 mg，82%)。m/z (esi) M+1 = 618.2。

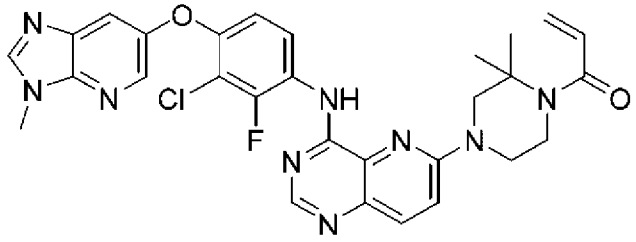
【0898】 步驟B：向3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯(43 mg，0.069 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.11 mL)。攪拌反應混合物30分鐘，接著用$K_2CO_3$水溶液淬滅。用3:1之$CHCl_3$/IPA溶液萃取混合物。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到固體N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺，其不經進一步純化即用於下一步驟中，假定定量產率(36 mg，100%)。m/z (esi) M+1 = 518.1。

【0899】 步驟C：向N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)-6-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(36 mg，0.069 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (36 μL，0.21 mmol)。將溶液冷卻至0℃，且添加丙烯醯氯(共2.2 μL)。在0℃下攪拌1小時後，將反應混合物減壓濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(0至16% MeOH/DCM)純化，得到呈固體狀之產物1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮(9.9 mg，25%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.8 Hz,

1H), 3.27 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.19 - 1.84 (m, 4H)。*m/z* (esi) M+1 = 572.2。

【0900】

**實例239**



【0901】

**1-(4-(4-((3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向閃爍瓶中裝入4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(22.3 mg，0.11 mmol)、3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(中間體LL，32.6 mg，0.11 mmol)及2-丙醇(1.1 mL)。將混合物在70℃下攪拌1.5小時，接著冷卻至環境溫度，且用水稀釋且用DCM萃取三次。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮成橙色固體。粗物質藉由矽膠層析(0至16% MeOH/DCM)純化，得到呈橙色固體狀之產物6-氯-N-(3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(24.4 mg，48.0%)。m/z (esi) M+1 = 456.1。

【0902】 步驟B：向4 mL小瓶中裝入2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯(34.4 mg，0.16 mmol)、6-氯-N-(3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(24.4 mg，0.053 μmol)、DMSO (0.5 mL)及DIPEA (0.047 mL，0.27 mmol)，且在100℃下攪拌18小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，且用水稀釋。用DCM萃取混合物

三次。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且濃縮成油狀物，其不經進一步純化即用於下一步驟中，假定定量產率(34 mg，100%)。m/z (esi) M+1 = 634.2。

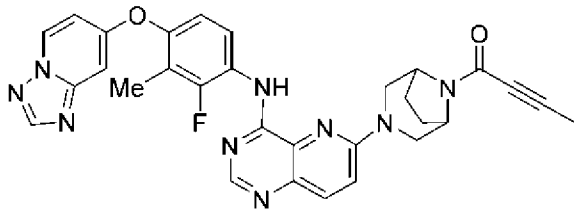
【0903】步驟C：向4-(4-((3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-甲酸三級丁酯(34 mg，0.053 mmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加三氟乙酸(0.08 mL)。攪拌反應混合物3小時，接著用$K_2CO_3$水溶液淬滅。用DCM萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠層析(0至16% MeOH/DCM)純化，得到N-(3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)-6-(3,3-二甲基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(11.9 mg，42%)。m/z (esi) M+1 = 534.2。

【0904】步驟D：向N-(3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)-6-(3,3-二甲基哌啡-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(11.9 mg，22 μmol)於DCM (1 mL)中之經攪拌溶液中添加DIPEA (12 μL，67 μmol)。將溶液冷卻至0℃，且添加丙烯醯氯(1.5 μL)。在0℃下攪拌15分鐘後，將反應混合物減壓濃縮。粗物質藉由矽膠管柱層析(0至16% MeOH/DCM)純化，得到產物1-(4-(4-((3-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮(7.3 mg，56%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz,

1H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 2H) 3.84 (t, J = 6.4, 4.9 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H)。*m/z* (esi) M+1 = 588.2。

【0905】

**實例240**



【0906】

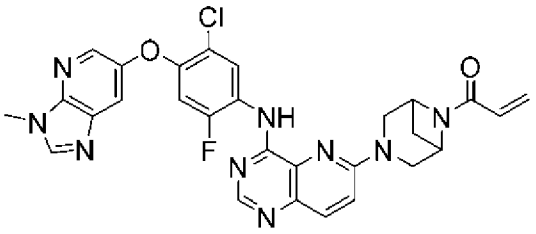
**1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丁-2-炔-1-酮**

向燒瓶中裝入N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(9.1 mg，18 μmol)、DMF (0.18 mL)、2-丁炔酸(2.3 mg，27 μmol)及DIPEA (16 μL，91 μmol)。接著添加丙基膦酸酐(27 μL於EtOAc中之50% wt溶液，46 μmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，接著用EtOAc稀釋且用水洗滌。用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由矽膠層析(0至16% MeOH/DCM)純化，得到固體1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丁-2-炔-1-酮(6.3 mg，61%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 4.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.36 (dt, J

= 12.4, 3.0 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 5H), 1.98 - 1.85 (m, 2H)。*m/z* (esi) M+1 = 564.2。

【0907】

**實例241**



【0908】

**1-(3-(4-((5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向50 mL圓底燒瓶中裝入3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-醇(0.54 g，3.6 mmol)、1-氯-2,4-二氟-5-硝基苯(0.70 g，3.6 mmol)、$Cs_2CO_3$ (1.4 g，4.3 mmol)及DMSO (18 mL)。將混合物在室溫下攪拌過夜，接著用乙酸乙酯稀釋且用鹽水(10×)洗滌。有機物經$Na_2SO_4$乾燥，乾燥裝載至矽膠上，且藉由管柱層析(Redisep 40 g，0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈不可分離混合物之6-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶及6-(4-氯-5-氟-2-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(0.85 g，73%)。m/z (esi) M+1 = 323.1。

【0909】 步驟B：向50 mL回收燒瓶中裝入6-(4-氯-5-氟-2-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶及6-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶之混合物(0.85 g，2.6 mmol)、四氫呋喃(13 mL)、飽和氯化銨水溶液(13 mL)及鋅(1.7 g，26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜，用乙酸乙酯稀釋且經由GF/F濾紙過濾。將有機物乾燥裝載至矽膠

上且藉由管柱層析(Redisep 40 g，100%乙酸乙酯)純化，得到5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(0.29 g，37%)。m/z (esi) M+1 = 293.1。

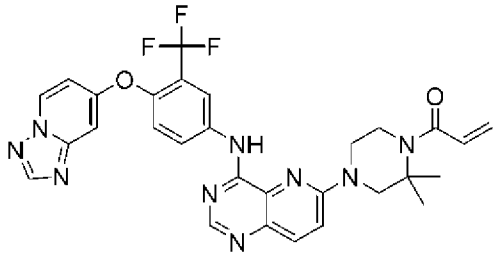
【0910】 步驟C：向50 mL回收燒瓶中裝入4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.18 g，0.90 mmol)、IPA (9.0 mL)及5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(0.29 g，0.90 mmol)。將混合物在70℃下攪拌1小時，接著用25% IPA/$CHCl_3$稀釋，且用2M $K_2CO_3$水溶液洗滌一次。有機物經$Na_2SO_4$乾燥且真空濃縮，得到6-氯-N-(5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.41 g，100%)。m/z (esi) M+1 = 456.0。

【0911】 步驟D：根據實例239步驟A至C，用6-氯-N-(5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且用3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷-6-甲酸三級丁酯代替(3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯來合成，得到1-(3-(4-((5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮(10 mg，40%)。*m/z* (esi) M+1 = 572.2。$^1$H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (s, 2H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 - 3.88 (m, 6H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 1.79 (d, J

= 9.1 Hz, 1H)。

【0912】

**實例242**



【0913】

**1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮**

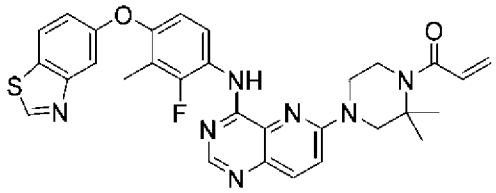
步驟A：向裝備有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯(0.20 g，0.96 mmol)、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇(0.11 g，0.80 mmol)、DMSO (4.0 mL)及$Cs_2CO_3$ (0.31 g，0.96 mmol)。將混合物加熱至80℃後保持45分鐘，接著加熱至100℃後保持1小時。混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水(10×)洗滌。將有機物乾燥裝載至矽膠上且藉由管柱層析(Redisep 24 g，30-80%乙酸乙酯/庚烷)純化，得到7-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.20 g，76%)。m/z (esi) M+1 = 325.1。

【0914】 步驟B：根據實例241步驟B至C，用7-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶代替6-(4-氯-5-氟-2-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶及6-(2-氯-5-氟-4-硝基苯氧基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶之混合物來製備，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(84 mg，100%)。m/z (esi) M+1 = 458.1。

【0915】步驟C：根據實例238步驟A至C，用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且用2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯代替(3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯來製備，得到1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(12 mg，70%)。*m/z* (esi) M+1 = 590.2。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 3H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 1.62 (s, 6H)。

【0916】

**實例243**



【0917】

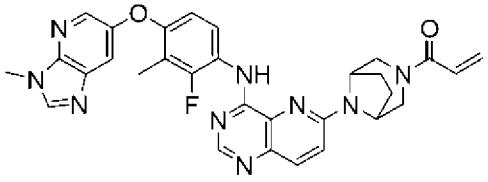
**1-(4-(4-((4-(苯并[*d*]噻唑-5-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

根據實例242步驟A至C，在步驟A中用1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯代替1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯且用苯并[d]噻唑-5-醇代替[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇來合成，得到1-(4-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-2-氟-

3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(9.6 mg，58%)。*m/z* (esi) M+1 = 570.2。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.26 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H)。

【0918】

**實例244**



【0919】

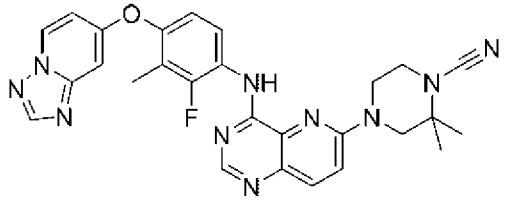
**1-(8-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮**

步驟A：向50 mL回收燒瓶中裝入4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.32 g，1.6 mmol)、2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯胺(0.43 g，1.6 mmol)及2-丙醇(16 mL)。將混合物在70℃下攪拌20分鐘，接著用25% IPA/$CHCl_3$及2M $K_2CO_3$水溶液稀釋。有機物經$Na_2SO_4$乾燥且真空濃縮，得到6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(0.59 g，85%)，其以粗物質形式繼續。

【0920】 步驟B：根據實例238步驟A至C，用6-氯-N-(2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺且用3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯代替(3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯來合成，得到1-(8-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮(8.1 mg，41%)。*m/z* (esi) M+1 = 566.3。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.54 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H)。

【0921】

**實例245**



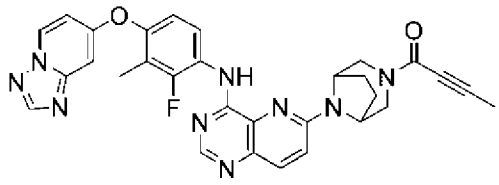
【0922】

**4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-甲腈**

將N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,3-二甲基哌啉-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(20 mg，40 μmol)添加至含有$Cs_2CO_3$ (52 mg，0.16 mmol)及溴化氰(8.5 mg，80 μmol)之DMF (0.40 mL)中。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，接著將混合物乾燥裝載至矽膠上，且藉由管柱層析(Redisep 12 g，0-16% MeOH/DCM)純化，得到4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-甲腈(9.5 mg，45%)。*m/z* (esi) M+1 = 525.3。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 3H), 2.21 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H)。

【0923】

**實例246**



【0924】

**1-(8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丁-2-炔-1-酮**

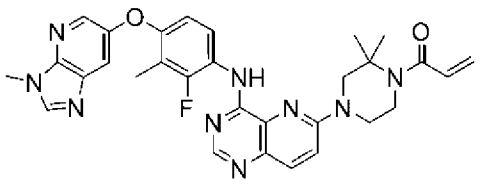
步驟A：根據實例238步驟A至B，在步驟A中用3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸三級丁酯代替(3aS,6aS)-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-甲酸三級丁酯且用N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-

3-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺代替N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)-6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺來合成，得到N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(5.4 mg，100%)。*m/z* (esi) M+1 = 498.3。

【0925】 步驟B：向打蘭小瓶中裝入2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(50% wt於2-甲基四氫呋喃中) (17 mg，27 μmol)、丁-2-炔酸(1.4 mg，16 μmol)、N-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)-6-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(5.4 mg，11 μmol)、休尼格氏鹼(7.0 mg，54 μmol)及DMF (0.11 mL)。將混合物在100℃下攪拌過夜。將混合物乾燥裝載至矽膠上且藉由管柱層析(Redisep 12 g，0至14% MeOH/DCM)純化，得到1-(8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丁-2-炔-1-酮(1.1 mg，18%)。*m/z* (esi) M+1 = 564.3。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.56 (s, 3H)。

【0926】

**實例247**



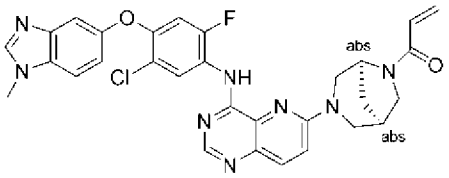
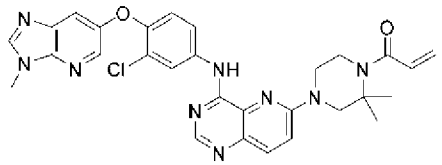
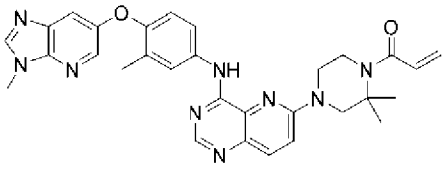
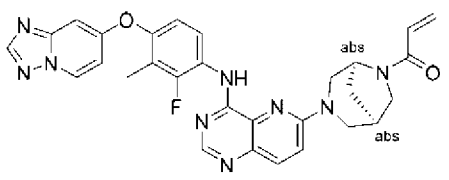
【0927】

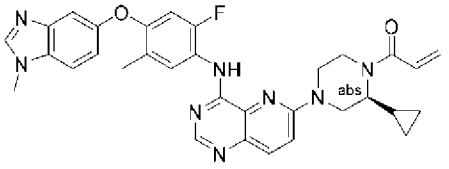
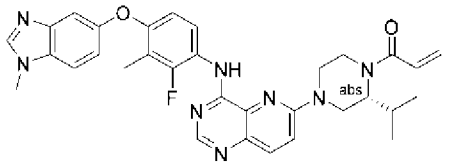
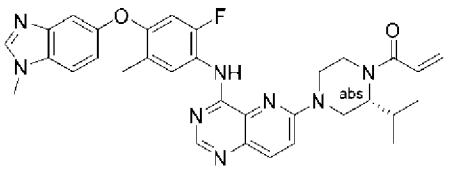
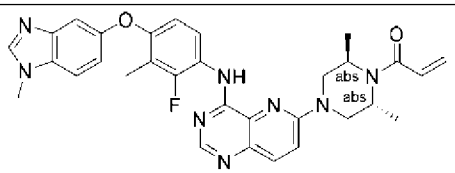
**1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-*d*]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮**

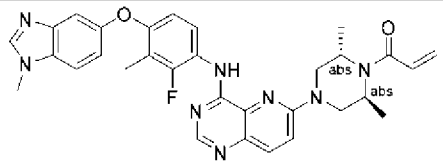
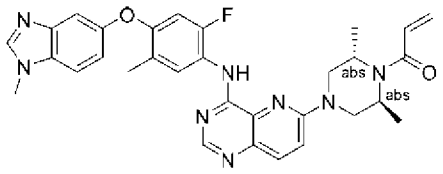
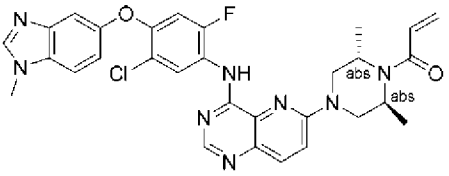
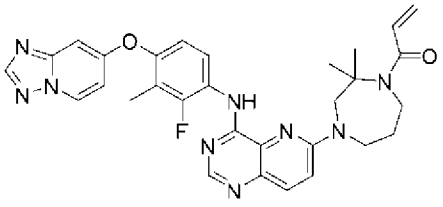
根據實例244，在步驟B中用2,2-二甲基哌啉-1-甲酸三級丁酯代替3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸三級丁酯來合成，得到1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮(6.0 mg，59%)。*m/z* (esi) M+1 = 568.2。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 2H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.30 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H)。

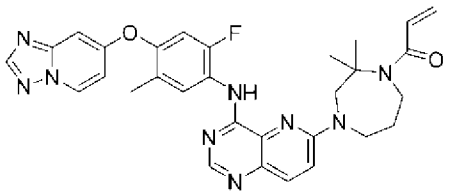
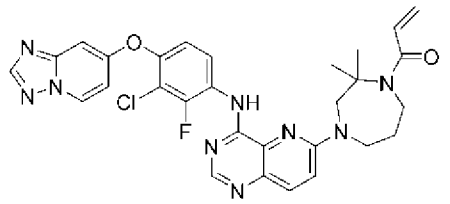
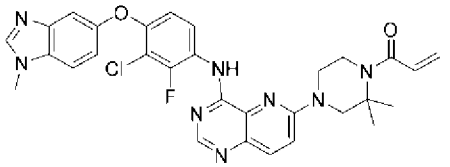
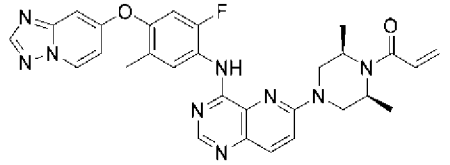
【0928】 本發明之其他化合物藉由修改上文所例示之方法來製備，且展示於下表3中。表3中之方法係指上文之實例編號程序，其中該表中之化合物係以與該實例類似之程序，改變適當中間體或反應物來製備。

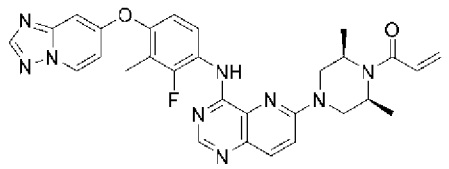
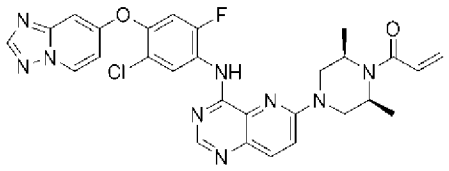
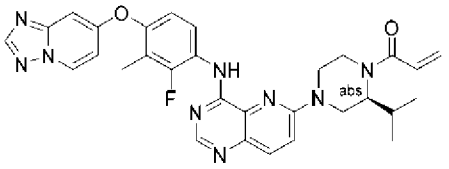
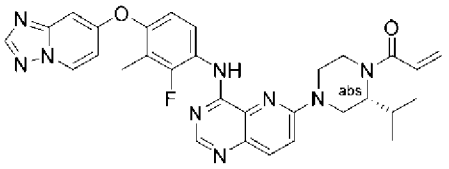
表3

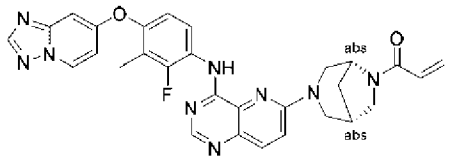
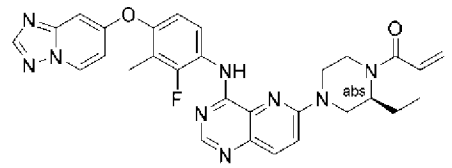
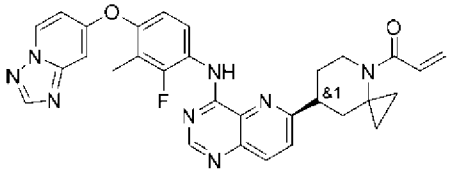
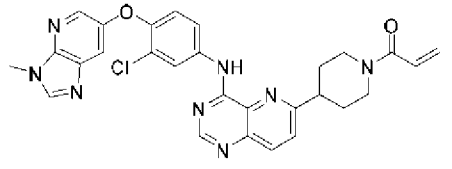
| 實例編號(方法) | 結構；IUPAC名稱 | LCMS $M^+1$ | $^1H$ NMR (ppm)；$^{19}F$ NMR (ppm)；旋光度；對掌性HPLC/SFC條件 |
|---|---|---|---|
| 248<br>(實例162) |  <br>1-((1R,5S)-3-(4-((5-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 585.25 | $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 - 9.02 (m, 1H), 8.93 - 8.86 (m, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.06 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.31 (m, 2H), 5.77 - 5.66 (m, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.51 - 4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 - 3.49 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 1H), 2.28 - 1.79 (m, 2H)。 |
| 249<br>(實例162) |  <br>1-(4-(4-((3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 570.30 | $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 1.62 (s, 6H)。 |
| 250<br>(實例162) |  <br>1-(2,2-二甲基-4-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 550.30 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。 |
| 251<br>(實例162) |  <br>1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并 | 552.25 | $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.87 - 8.75 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, |

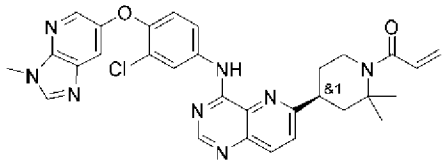
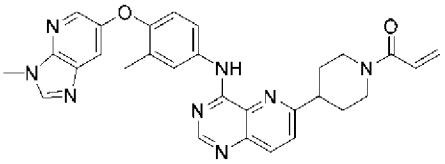
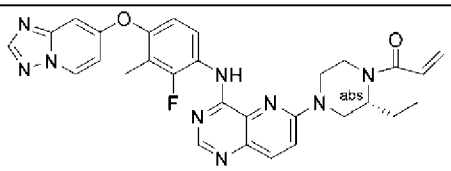
| | | | |
|---|---|---|---|
| | [1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | | 2H), 6.49 - 6.36 (m, 2H), 5.84 - 5.57 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.57 - 4.13 (m, 2H), 3.82 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.08 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 1.59 (m, 5H)。 |
| 252<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 579.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 8.70 - 8.62 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.64 - 6.54 (m, 1H), 6.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.81 - 2.90 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.41 - 1.14 (m, 1H), 0.71 - 0.31 (m, 4H)。 |
| 253<br>(實例162) |  <br>(R)-1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-異丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 581.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 - 8.93 (m, 1H), 8.63 - 8.51 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.46 - 6.29 (m, 1H), 5.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.72 (m, 1H), 4.71 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.36 (m, 1H), 3.27 - 2.92 (m, 3H), 2.37 - 2.00 (m, 4H), 1.23 - 1.15 (m, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 3H)。 |
| 254<br>(實例162) |  <br>(R)-1-(4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-異丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 543.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 - 8.59 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.57 (m, 2H), 6.46 - 6.26 (m, 1H), 5.76 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 4.69 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.35 (m, 1H), 3.27 - 2.90 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 - 1.98 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。 |
| 255<br>(實例162) |  <br>1-((2R,6R)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧 | 567.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 2H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = |

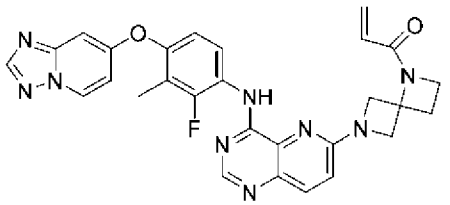
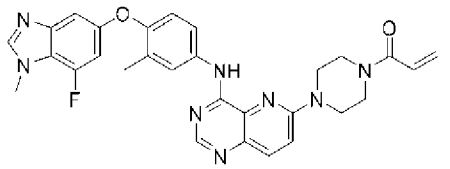
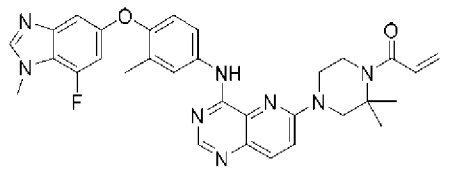
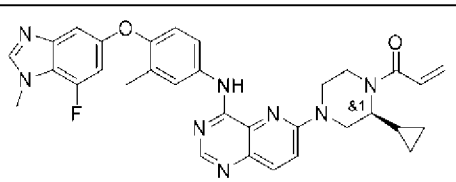
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.94 - 3.72 (m, 9H), 2.29 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。 |
| 256<br>(實例162) |  <br>1-((2S,6S)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 567.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.65 - 8.48 (m, 2H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 4.93 - 3.89 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。 |
| 257<br>(實例162) |  <br>1-((2S,6S)-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 567.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 2H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.91 - 4.26 (m, 2H), 4.21-3.74 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。 |
| 258<br>(實例162) |  <br>1-((2S,6S)-4-(4-((5-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 587.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.95 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 3.76 (m, 7H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。 |
| 259<br>(實例162) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2- | 568.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.87 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), |

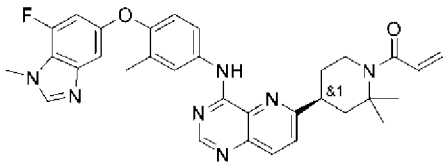
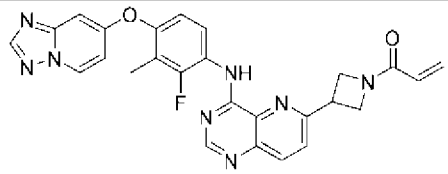
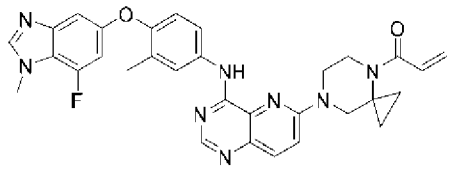
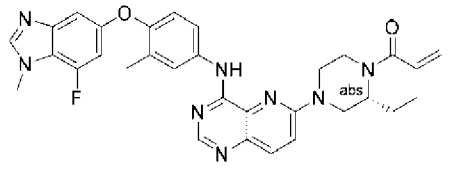
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 4.04 (s, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 2.21 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)。 |
| 260<br>(實例162) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-6-基)-2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 568.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.88 (dq, J = 4.4, 2.6 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)。 |
| 261<br>(實例162) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基 氧 基)-3-氯-2-氟 苯 基)胺基)吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-6-基)-2,2-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 588.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)。 |
| 262<br>(實例162) |  <br>1-(4-(4-((3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯 并[d]咪 唑-5-基)氧 基)苯 基)胺基)吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 587.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 7H), 1.62 (s, 6H)。 |
| 263<br>(實例162) |  <br>1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-7-基 氧 基)-2-氟-5-甲 | 554.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), |

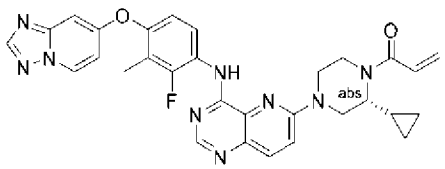
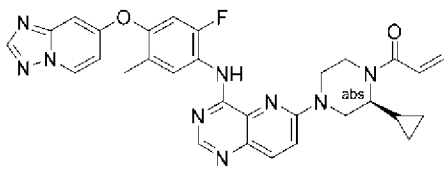
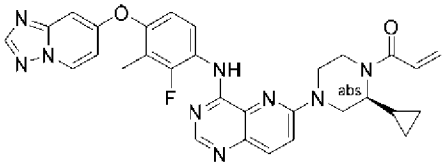
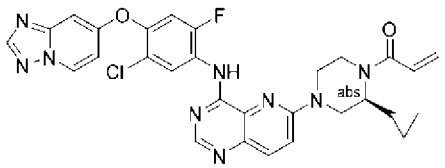
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 6.40 (dd, J = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.18 (m, 4H), 3.36 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.50 - 1.32 (m, 6H)。 |
| 264<br>(實例162) |  <br>1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.23 (m, 4H), 3.37 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.44 - 1.38 (m, 6H)。 |
| 265<br>(實例162) |  <br>1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 574.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)。 |
| 266<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-异丙基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 568.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 16.4, 10.7 Hz, 1H), 6.47 - 6.29 (m, 1H), 5.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.98 - 4.74 (m, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 4.54 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 2.92 (m, 3H), 2.40 - 2.00 (m, 4H), 1.18 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 |
| 267<br>(實例162) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5- | 568.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = |

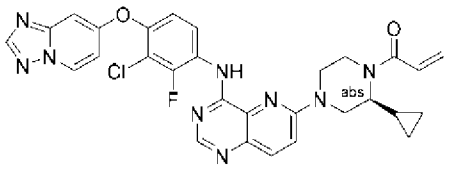
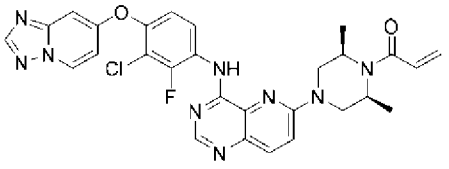
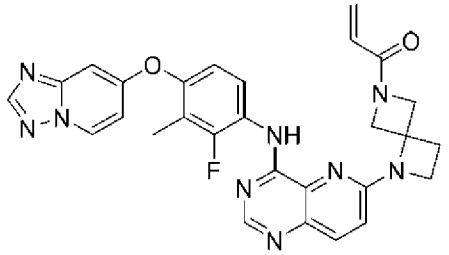
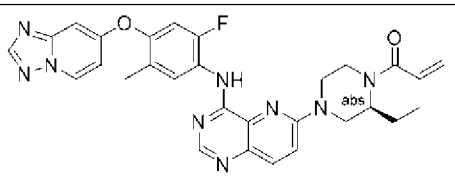
| | | | |
|---|---|---|---|
| | a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-異丙基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.46 - 6.28 (m, 1H), 5.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.01 - 4.74 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.21 (m, 1H), 4.11 - 3.71 (m, 1H), 3.58 - 2.90 (m, 3H), 2.35 - 1.98 (m, 4H), 1.18 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 |
| 268<br>(實例162) |  <br>1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 - 9.04 (m, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 1H), 8.66 - 8.61 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.68 - 6.32 (m, 2H), 5.84 - 5.63 (m, 1H), 4.89 - 4.13 (m, 3H), 3.82 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.76 (m, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 3H), 2.15 - 1.86 (m, 2H)。 |
| 269<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-乙基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.01 (dd, J = 9.2, 1.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.96 - 3.84 (m, 4H), 3.71 - 3.06 (m, 3H), 2.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 |
| 270<br>(實例166) |  <br>外消旋-(R)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4-氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (s, 1H), 8.82 - 8.70 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 - 6.80 (m, 4H), 6.41 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 3.62 - 2.91 (m, 2H), 2.54 - 1.82 (m, 5H), 1.54 - 1.08 (m, 2H), 0.91 - 0.70 (m, 4H)。 |
| 271<br>(實例166) |  <br>1-(4-(4-((3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑 | 541.10 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.04 |

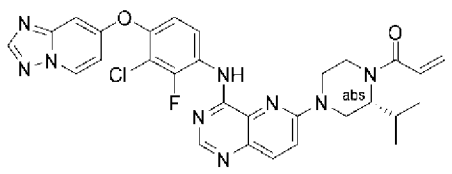
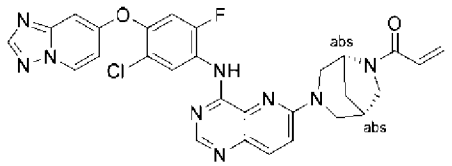
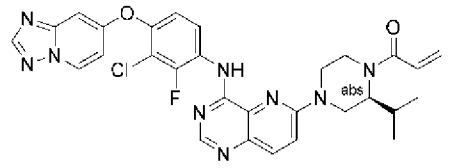
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.40 - 3.11 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (s, 3H)。 |
| 272<br>(實例166) |  <br>外消旋-(R)-1-(4-(4-((3-氯-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 569.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 4H), 3.49 - 3.29 (m, 2H), 2.29 - 1.97 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。 |
| 273<br>(實例166) |  <br>1-(4-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 521.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.37 - 3.10 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H)。 |
| 274<br>(實例162) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-乙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.06 - 3.79 (m, 4H), 3.72 - 3.00 (m, 3H), 2.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 |

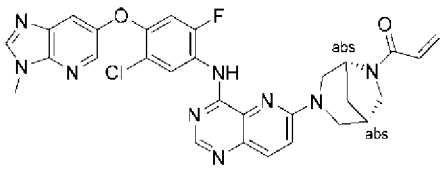
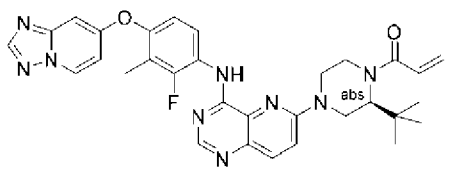
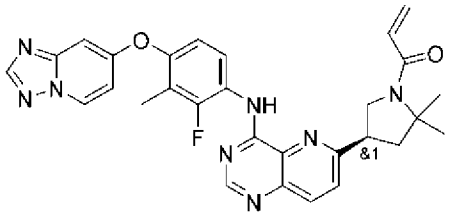
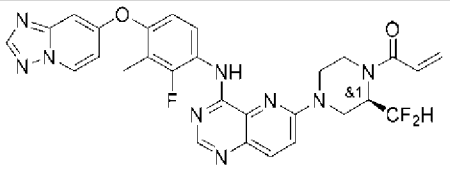
| | | | |
|---|---|---|---|
| 275<br>(實例162) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 - 9.10 (m, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 4H), 6.61 - 6.31 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.78 - 5.68 (m, 1H), 5.07 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.73 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 3.98 (m, 3H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 3H)。 |
| 276<br>(實例162) |  <br>1-(4-(4-((4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 539.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 - 8.58 (m, 2H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 - 3.66 (m, 8H), 2.31 (s, 2H)。 |
| 277<br>(實例162) |  <br>1-(4-(4-((4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 567.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 - 8.57 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 5H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。 |
| 278<br>(實例162) |  <br>外消旋-1-(2-環丙基-4-(4-((4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 579.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 - 8.56 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.65 - 6.54 (m, 1H), 6.36 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.40 - 3.40 (m, 3H), 4.00 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.32 (dd, J = 13.0, 3.6 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.35 (s, 1H), |

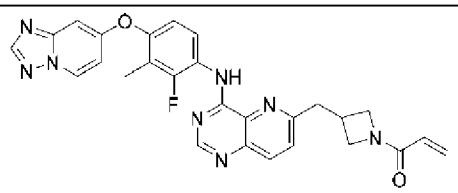
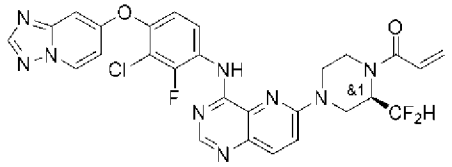
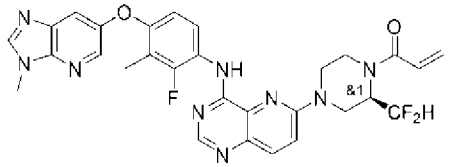
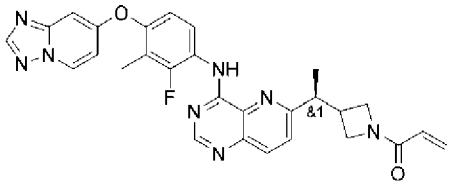
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 0.72 - 0.38 (m, 4H)。 |
| 279<br>(實例166) |  <br>外消旋-1-(4-(4-((4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.49 - 3.28 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。 |
| 280<br>(實例166) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 497.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.53 (m, 3H), 4.44 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 4.23 (tt, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。 |
| 281<br>(實例162) |  <br>1-(7-(4-((4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 5H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 4H)。 |
| 282<br>(實例162) |  <br>(R)-1-(2-乙基-4-(4-((4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 567.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 - 8.57 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.94 - 4.05 (m, 4H), 4.00 (s, |

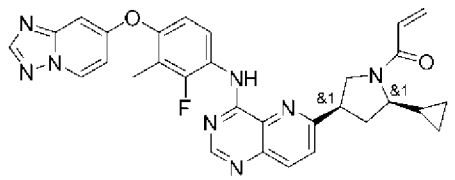
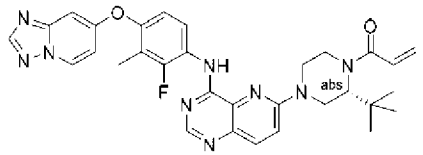
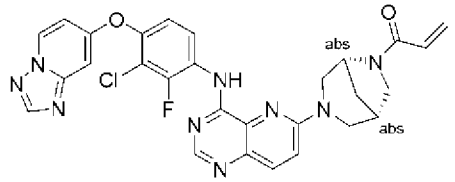
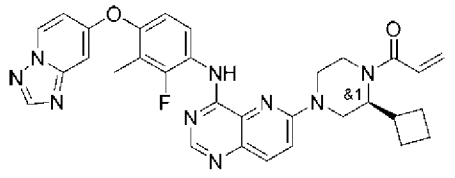
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 3H), 2.31 (s, 3H), 1.91 - 1.60 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 |
| 283<br>(實例162) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.25 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.69 - 6.53 (m, 1H), 6.37 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.40 - 1.18 (m, 1H), 0.71 - 0.44 (m, 4H)。 |
| 284<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.25 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.66 - 6.55 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 16.7, 1.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.43 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 3.18 (td, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 1H), 0.73 - 0.40 (m, 4H)。 |
| 285<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.25 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 16.7, 1.6 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.44 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.41 - 1.23 (m, 1H), 0.72 - 0.40 (m, 4H)。 |
| 286<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基) | 586.10 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, |

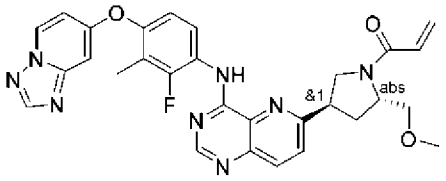
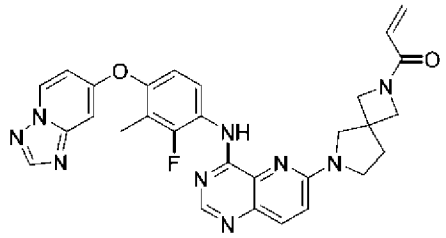
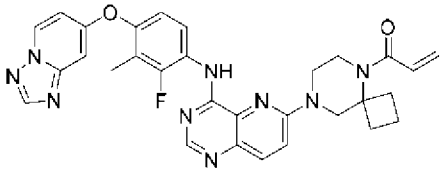
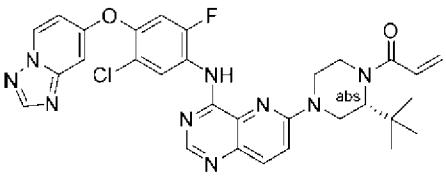
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 12.7, 3.5 Hz, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 1H), 0.71 - 0.36 (m, 4H)。 |
| 287<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 586.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.69 - 6.53 (m, 1H), 6.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 4.79 - 4.36 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 1H), 0.71 - 0.42 (m, 4H)。 |
| 288<br>(實例162) |  <br>1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 574.20 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.08 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。 |
| 289<br>(實例162) |  <br>1-(1-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.79 (m, 3H), 6.44 - 6.27 (m, 2H), 5.70 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 20.4, 10.1 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 1.9 Hz, 3H)。 |
| 290<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯 | 554.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, J = |

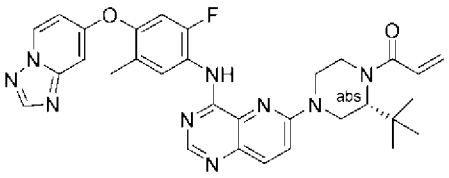
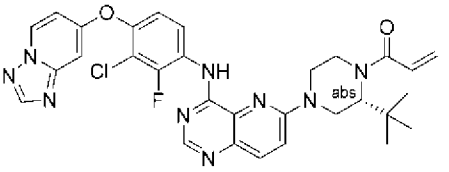
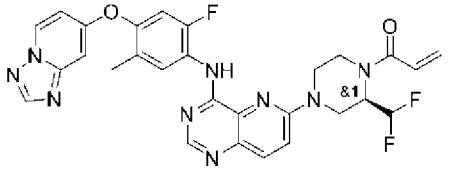
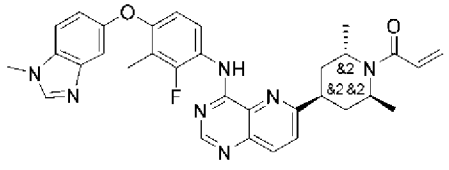
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-乙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | | 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.42 - 6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.05 - 3.87 (m, 4H), 3.64 - 3.15 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.89 - 1.66 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 |
| 291<br>(實例162) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-異丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 588.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.2, 10.4 Hz, 1H), 6.48 - 6.30 (m, 1H), 5.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.00 - 4.74 (m, 1H), 4.69 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.38 (m, 1H), 3.33 - 2.92 (m, 3H), 2.37 - 1.99 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 3H)。 |
| 292<br>(實例162) |  <br>1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 - 9.23 (m, 1H), 9.12 - 9.04 (m, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.65 - 6.33 (m, 2H), 5.85 - 5.57 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.57 - 4.12 (m, 2H), 3.83 - 3.48 (m, 2H), 3.40 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2.96 - 2.75 (m, 1H), 2.32 - 1.83 (m, 2H)。 |
| 293<br>(實例162) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-異丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 588.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.4, 10.5 Hz, 1H), 6.44 - 6.35 (m, 1H), 5.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.70 (m, 1H), 4.70 - 4.42 (m, 1H), 4.36 - 3.95 (m, 1H), 3.86 - 3.41 (m, 1H), 3.33 - 2.90 (m, 3H), 2.34 - 2.03 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。 |

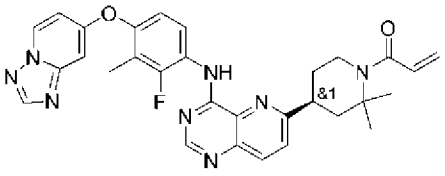
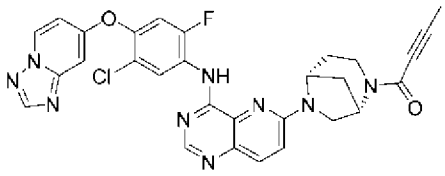
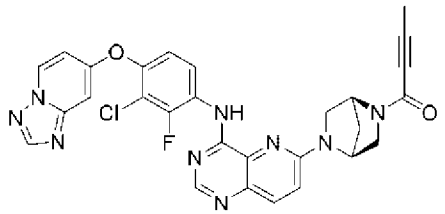
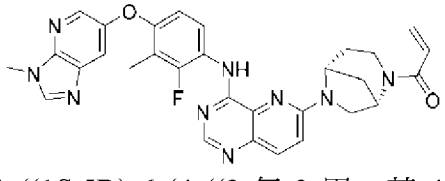
| | | | |
|---|---|---|---|
| 294<br>(實例162) |  <br>1-((1S,5R)-3-(4-((5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 586.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 - 9.09 (m, 1H), 8.97 - 8.92 (m, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.36 - 8.35 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 6.66 - 6.26 (m, 2H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 4.82 - 4.78 (m, 1H), 4.55 - 4.08 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.80 - 3.47 (m, 2H), 3.47 - 3.06 (m, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 1.79 (m, 2H)。 |
| 295<br>(實例167) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(三級丁基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 582.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 - 9.09 (m, 1H), 8.88 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 6.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2.9 Hz, 1H), 6.36 - 6.34 (m, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.9, 10.5, 1.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.70 (m, 1H), 4.43 - 3.68 (m, 4H), 3.53 - 3.22 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 3H), 1.12 (d, J = 11.5 Hz, 9H)。 |
| 296<br>(實例166) |  <br>外消旋-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 539.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 - 9.39 (m, 1H), 8.85 - 8.70 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 16.7, 10.1 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 18.2, 10.9, 7.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 3H), 2.23 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。 |
| 297<br>(實例162) |  <br>外消旋-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 576.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 1.5 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.19 - 4.56 (m, |

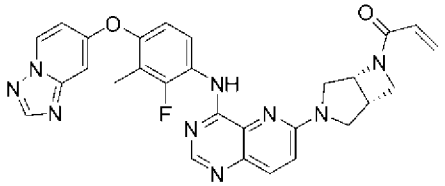
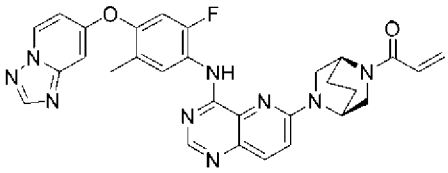
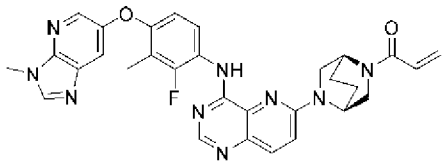
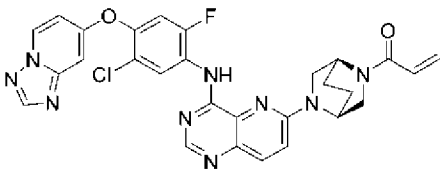
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.21 - 4.02 (m, 1H), 3.84 - 2.99 (m, 3H), 2.21 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。 |
| 298<br>(實例166) |  <br>1-(3-((4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 511.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.31 (m, 3H), 2.23 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。 |
| 299<br>(實例162) |  <br>外消旋-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 596.15 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 16.8, 1.5 Hz, 2H), 6.06 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 5.18 - 4.57 (m, 2H), 4.55 - 3.96 (m, 2H), 3.84 - 3.00 (m, 3H)。 |
| 300<br>(實例162) |  <br>外消旋-(R)-1-(2-(二氟甲基)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 590.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.26 - 5.89 (m, 1H), 5.85 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.20 - 4.56 (m, 2H), 4.51 - 4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82 - 3.02 (m, 3H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。 |
| 301<br>(實例166) |  <br>外消旋-(R)-1-(3-(1-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)乙基)氮雜環丁烷-1-基) | 525.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.42 (s, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.66 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 6.49 - 6.01 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 21.8, 9.7 Hz, 1H), 4.59 - 4.11 (m, 2H), 4.06 - 3.71 (m, 2H), 3.46 - 3.15 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (d, |

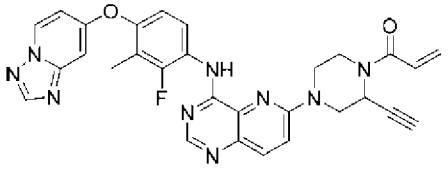
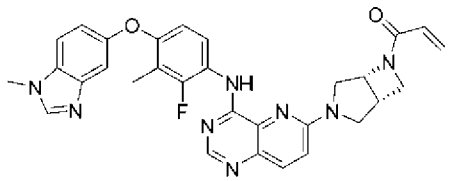
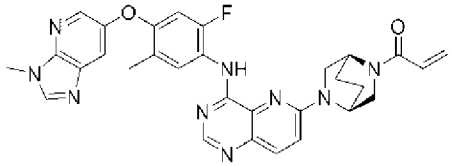
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 丙-2-烯-1-酮 | | J = 5.7 Hz, 3H)。 |
| 302<br>(實例166) |  <br>外消旋-1-(-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.25 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 - 9.30 (m, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.69 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.68 - 6.49 (m, 1H), 6.42 (dd, J = 16.7, 5.1 Hz, 1H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 4.30 - 3.52 (m, 4H), 2.85 - 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.22 - 0.98 (m, 1H), 0.98 - 0.23 (m, 4H)。非鏡像異構物混合物 |
| 303<br>(實例167) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(三級丁基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 582.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 - 9.09 (m, 1H), 8.88 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2.9 Hz, 1H), 6.34 (ddd, J = 27.4, 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.9, 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.69 (m, 1H), 4.44 - 3.64 (m, 6H), 3.50 - 3.23 (m, 1H), 2.20 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 11.5 Hz, 9H)。 |
| 304<br>(實例162) |  <br>1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 - 9.07 (m, 1H), 9.05 - 8.93 (m, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.66 - 6.32 (m, 2H), 5.86 - 5.61 (m, 1H), 4.55 - 4.13 (m, 3H), 3.85 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.11 (m, 2H), 2.98 - 2.73 (m, 1H), 2.33-1.79 (m, 2H)。 |
| 305<br>(實例167) |  <br>外消旋-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丁基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 580.25 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.83 - 6.23 (m, 1H), 5.79 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.12 - 3.77 (m, 4H), 3.62 - 2.61 (m, 4H), 2.20 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.16 - 1.64 (m, 4H)。 |

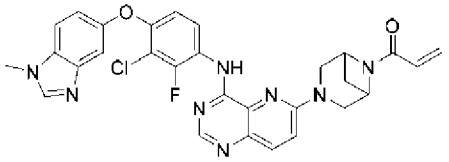
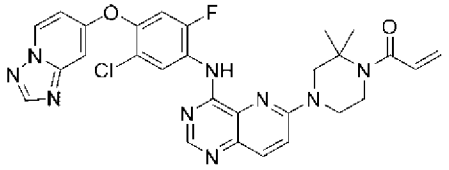
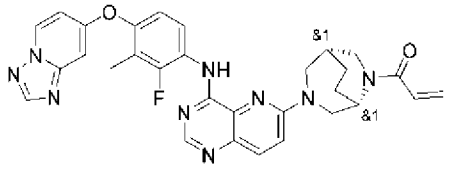
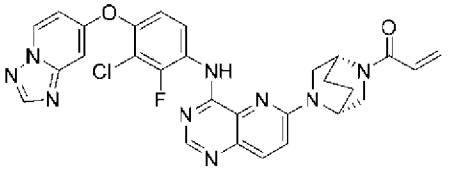
| | | | |
|---|---|---|---|
| 306<br>(實例166) |  <br>1-((2S,4RS)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 555.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 - 9.29 (m, 1H), 8.85 - 8.76 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.72 - 6.37 (m, 2H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 4.73 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 3.90 (m, 3H), 3.83 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 2.72 - 2.31 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 3H)。4:1比率之非鏡像異構物 |
| 307<br>(實例162) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 6.53 - 6.38 (m, 2H), 5.80 - 5.69 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 3H)。 |
| 308<br>(實例167) |  <br>1-(8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-5,8-二氮雜螺[3.5]壬-5-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 5H), 1.94 (dt, J = 18.7, 9.5 Hz, 2H)。 |
| 309<br>(實例167) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(三級丁基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 602.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 - 9.29 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.4, 1.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.68 (ddd, J = 16.9, 10.6, 1.7 Hz, 1H), 6.33 (ddd, J = 28.7, 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 15.1, 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.71 (m, 1H), 4.37 - 3.67 (m, 5H), 3.51 - 3.23 (m, 1H), 1.10 (d, |

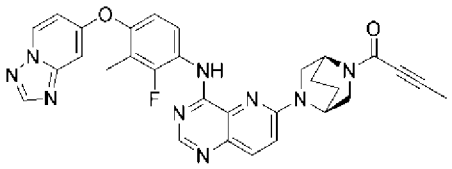
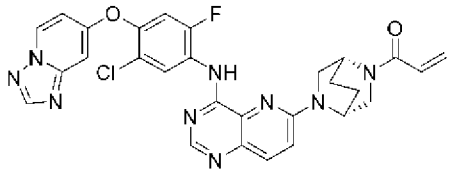
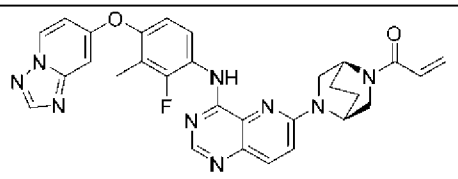
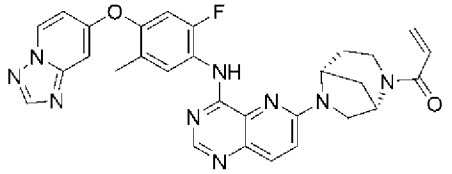
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | J = 10.7 Hz, 9H)。 |
| 310<br>(實例167) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(三級丁基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 582.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.94 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 11.1, 1.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.68 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (ddd, J = 27.4, 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 15.3, 10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.01 - 4.63 (m, 1H), 4.40 - 3.63 (m, 5H), 3.50 - 3.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.10 (d, J = 10.5 Hz, 9H)。 |
| 311<br>(實例167) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(三級丁基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 602.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 - 9.10 (m, 1H), 9.10 - 8.99 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (dt, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2.0 Hz, 1H), 6.34 (ddd, J = 28.4, 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.7, 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.64 (m, 1H), 4.46 - 3.65 (m, 5H), 3.51 - 3.24 (m, 1H), 1.12 (d, J = 12.3 Hz, 9H)。 |
| 312<br>(實例162) |  <br>外消旋-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 576.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 5.88 - 5.81 (m, 1H), 5.20 - 4.26 (m, 3H), 4.22 - 2.87 (m, 3H), 2.27 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。 |
| 313<br>(實例166) |  <br>外消旋-1-(-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.30 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), |

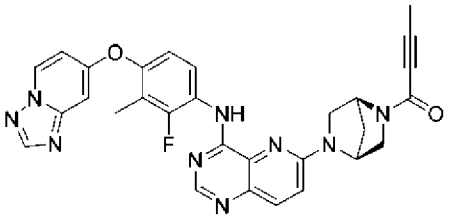
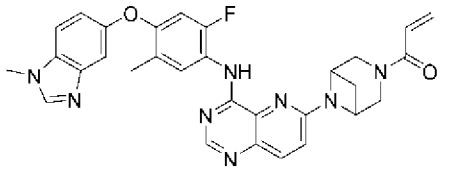
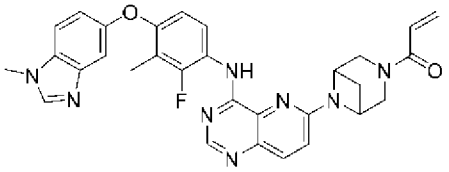
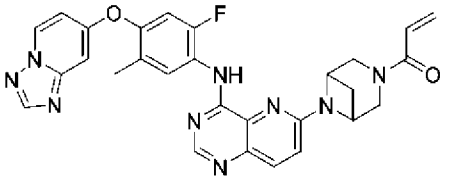
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.56 - 2.33 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.50 (dd, J = 20.4, 6.7 Hz, 6H) - 非鏡像異構物混合物 |
| 314<br>(實例166) |  <br>外消旋-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 553.20 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.86 - 8.74 (m, 2H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 14.1, 6.6, 4.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.31 (m, 2H), 2.31 - 2.02 (m, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。 |
| 315<br>(實例176) |  <br>1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丁-2-炔-1-酮 | 584.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.15 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 5.40 (d, J = 73.4 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.38 (ddd, J = 64.7, 14.0, 6.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 24.7, 10.4 Hz, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.32 - 2.78 (m, 2H), 2.30 - 2.09 (m, 2H), 2.04 (d, J = 28.9 Hz, 3H), 2.00 - 1.77 (m, 2H)。 |
| 316<br>(實例176) |  <br>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丁-2-炔-1-酮 | 570.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 9.00 (td, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (ddd, J = 7.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 5.22 - 5.00 (m, 2H), 3.88 - 3.58 (m, 4H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.01 (d, J = 44.0 Hz, 3H)。 |
| 317<br>(實例176) |  <br>1-((1S,5R)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d] | 566.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (br s, 1H), 8.62 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.61 (ddd, J = 53.2, 16.8, 10.5 Hz, 1H), |

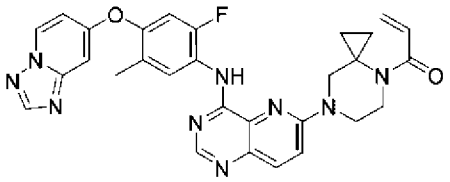
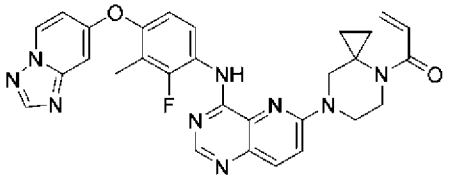
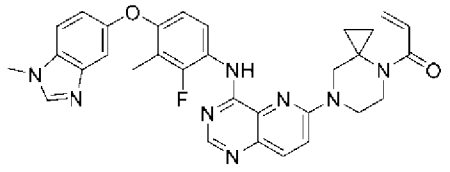
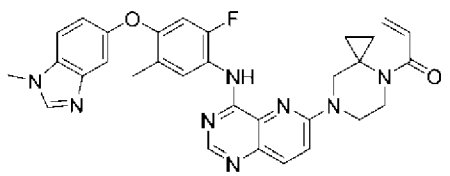
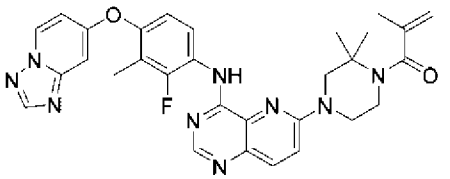
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | | 6.38 - 6.29 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.96 - 4.43 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.57 (br m, 1H), 3.33 - 2.84 (m, 1H), 2.30 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 2H)。 |
| 318<br>(實例175) |  <br>1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 - 9.13 (m, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 6.48 - 6.29 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.80 - 5.65 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.15 (m, 3H), 3.93 (ddd, J = 66.8, 9.5, 4.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.35 (m, 3H), 2.20 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。 |
| 319<br>(實例175) |  <br>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 - 8.98 (m, 1H), 8.87 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 11.1, 1.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.63 - 6.35 (m, 2H), 5.81 - 5.72 (m, 1H), 5.13 - 4.40 (m, 2H), 4.03 - 3.66 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 2H)。 |
| 320<br>(實例176) |  <br>1-((1S,4S)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.17 - 4.40 (m, 2H), 4.00 (dt, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.69 (m, 3H), 2.30 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.90 (m, 2H)。 |
| 321<br>(實例175) |  | 572.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 9.09 - 9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), |

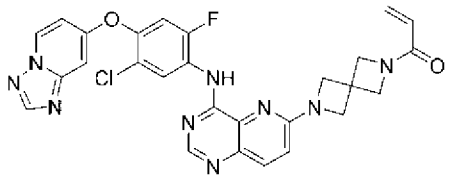
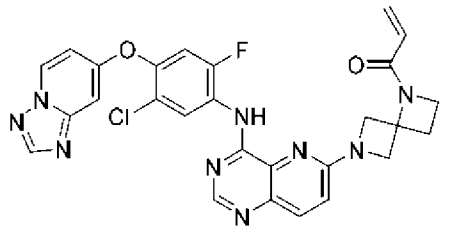
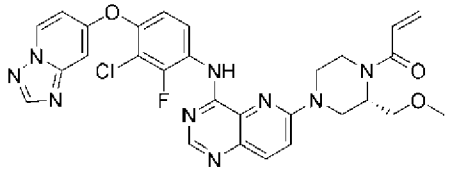
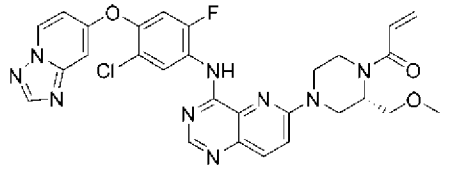
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | | 6.64 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.17 - 4.41 (m, 2H), 4.04 - 3.68 (m, 4H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H)。 |
| 322<br>(實例175) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-乙炔基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 550.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.76 - 4.45 (m, 2H), 3.93 (d, J = 86.0 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 93.5 Hz, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.21 (d, J = 2.2 Hz, 3H)。 |
| 323<br>(實例175) |  <br>1-((1S,5R)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 - 8.99 (m, 1H), 8.60 - 8.58 (m, 1H), 8.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.29 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 37.3, 10.3, 1.9 Hz, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.49 - 4.15 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (ddt, J = 44.2, 11.9, 5.8 Hz, 3H), 2.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。 |
| 324<br>(實例175) |  <br>1-((1S,4S)-5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.70 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 11.7, 1.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.34 (m, 2H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.11 - 4.39 (m, 2H), 4.00 - 3.67 (obs m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H)。 |

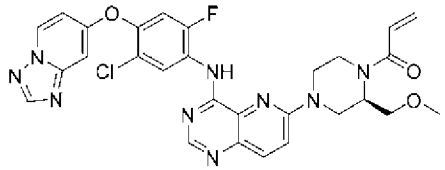
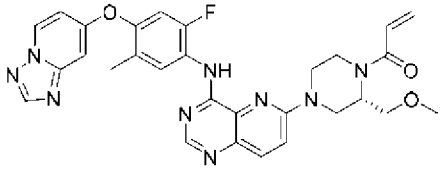
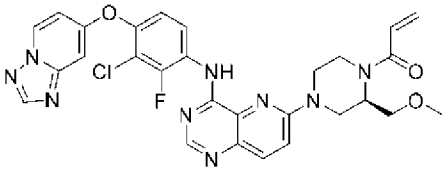
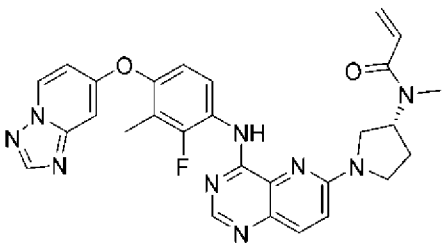
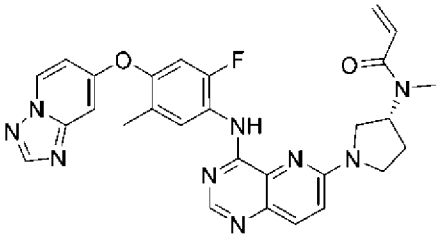
| | | | |
|---|---|---|---|
| 325<br>(實例175) |  <br>1-(3-(4-((3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 571.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.70 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 6.41 - 6.25 (m, 2H), 5.73 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 2H), 4.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 - 3.68 (br s, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H)。 |
| 326<br>(實例175) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 574.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H)。 |
| 327<br>(實例175) |  <br>外消旋-1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.2]壬-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (dd, J = 18.7, 3.5 Hz, 1H), 8.81 (td, J = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.0, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.62 (ddd, J = 42.4, 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.40 (ddd, J = 16.8, 9.7, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dt, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.07 - 4.54 (m, 2H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.43 (m, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.21 (dd, J = 4.4, 2.1 Hz, 3H), 2.07 - 1.71 (m, 4H)。 |
| 328<br>(實例175) |  <br>1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6- | 572.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 - 9.06 (m, 1H), 8.99 (td, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.65 - 6.36 (m, 2H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.23 - 4.42 (m, 2H), 4.04 - 3.69 (m, 4H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), |

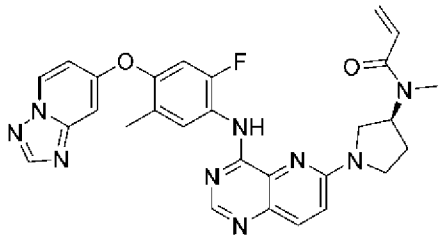
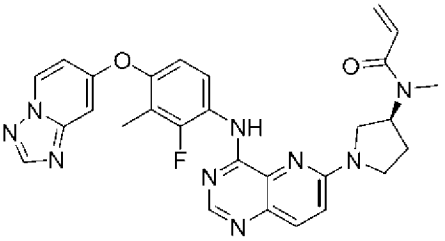
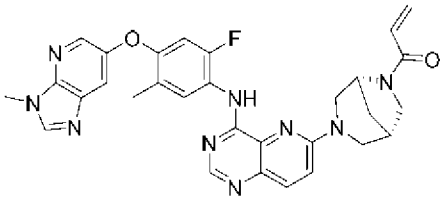
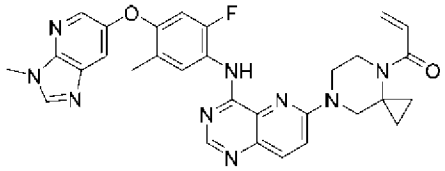
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | | 2.10 - 1.91 (m, 2H)。 |
| 329<br>(實例176) |  <br>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丁-2-炔-1-酮 | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 - 9.03 (m, 1H), 8.86 - 8.78 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 5.15 - 4.77 (m, 2H), 4.06 - 3.66 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 5H), 2.07 - 1.96 (m, 5H)。 |
| 330<br>(實例175) |  <br>1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 9.08 - 9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.63 - 6.36 (m, 2H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.16 - 4.41 (m, 2H), 4.03 - 3.67 (m, 4H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 2H)。 |
| 331<br>(實例175) |  <br>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.64 - 6.36 (m, 2H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.16 - 4.40 (m, 2H), 4.05 - 3.69 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 5H), 2.09 - 1.90 (m, 2H)。 |
| 332<br>(實例175) |  <br>1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 - 8.46 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.60 (ddd, J = 52.0, 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.79 - 5.57 (m, 2H), 4.91 - 4.46 (m, 2H), 3.96 - 3.56 (m, 3H), 3.37 - 2.85 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 2H)。 |

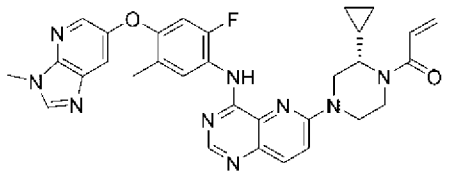
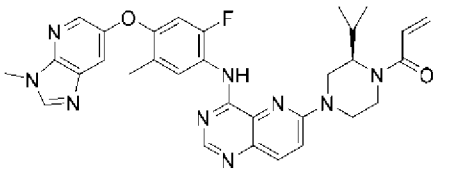
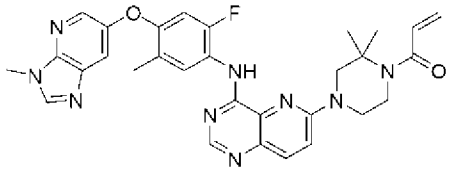
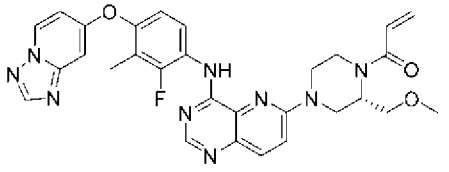
| | | | |
|---|---|---|---|
| 333<br>(實例176) |  <br>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丁-2-炔-1-酮 | 550.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 8.83 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 5.19 - 5.00 (m, 2H), 3.89 - 3.60 (m, 4H), 2.20 (t, J = 2.2 Hz, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.00 (d, J = 42Hz, 3H)。 |
| 334<br>(實例164) |  <br>1-(6-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.32 (16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, J=11.4, 1.5 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.29 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.73 (d, J=8.8 Hz, 1H) |
| 335<br>(實例164) |  <br>1-(6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=11.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.31 (16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (d, J=8.8 Hz, 1H) |
| 336<br>(實例164) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.93 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.47 (dd, J=16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.94 (q, |

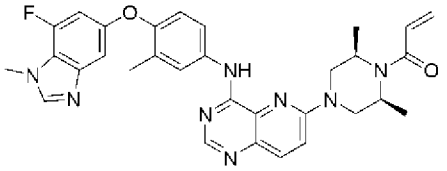
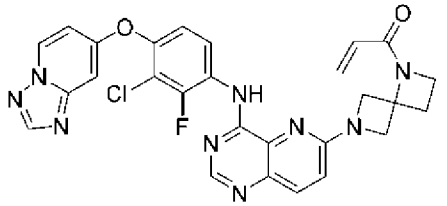
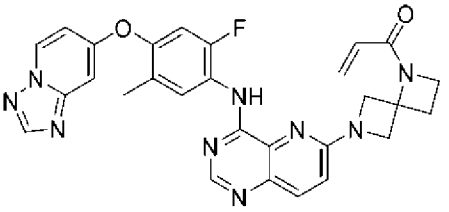
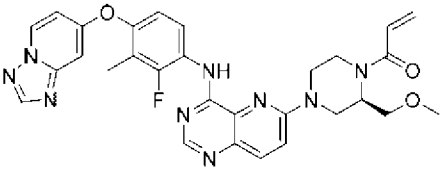
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | J=7.0 Hz, 1H), 2.27 (d, J=0.9 Hz, 3H) 1.73 (d, 8.9 Hz, 1H) |
| 337<br>(實例164) |  <br>1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.01 (bs, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (s, 4H) |
| 338<br>(實例164) |  <br>1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.02 (bs, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 4H) |
| 339<br>(實例164) |  <br>1-(7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-3a,7a-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (t, J=9.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.3, Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.29 (d, J=2.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 4H) |
| 340<br>(實例164) |  <br>1-(7-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-3a,7a-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.64 (m, 2H), 7.96 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.40 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (s, 4H) |
| 341<br>(實例164) |  | 568.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.86 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 |

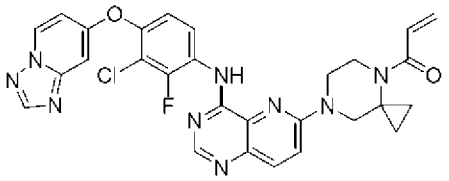
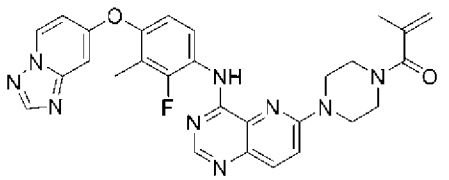
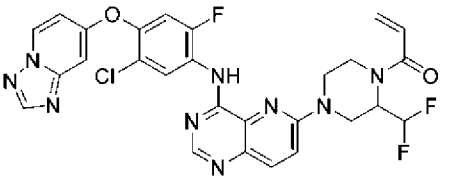
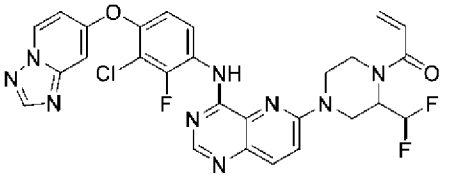
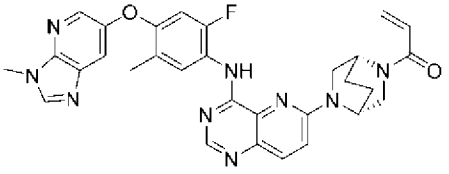
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮 | | (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.95 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.21 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.99 (m, 3H), 1.63 (s, 6H) |
| 342<br>(實例164) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.15 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J=10.9 Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.38 (dd, J=16.9, 1.9 Hz, 1H), 6.20 (dd, J=17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.3, 1.9 Hz, 1H), 4.40 (m, 8H) |
| 343<br>(實例164) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, J=8.4, 5.5 Hz, 1H), 9.15 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.40 (dd, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J=16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.08 (d, J=9.1 Hz, 2H), 4.29 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.22 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J=7.4 Hz, 2H) |
| 344<br>(實例164) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 590.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J=8.9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H) |
| 345<br>(實例164) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 590.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=10.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H) |

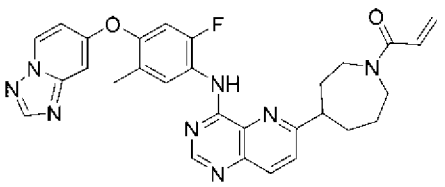
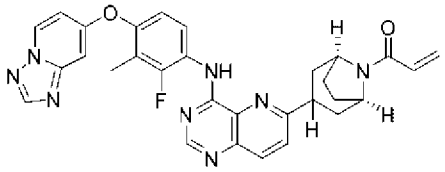
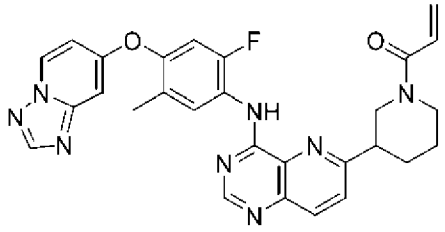
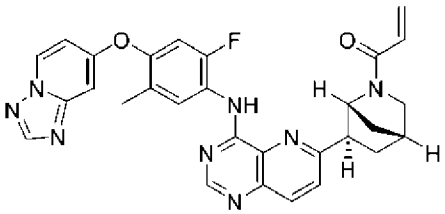
| | | | |
|---|---|---|---|
| 346<br>(實例164) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 590.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=10.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H) |
| 347<br>(實例164) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 570.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=11.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.38 (d, J=16.7 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H), 2.27 (s, 3H) |
| 348<br>(實例164) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 590.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H) |
| 349<br>(實例164) |  <br>(R)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)吡咯啶-3-基)-N-甲基丙烯醯胺 | 540.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.27 (s, 5H) |
| 350<br>(實例164) |  <br>(R)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5- | 540.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.75 (d, J=1.9, Hz, 1H), 3.92 |

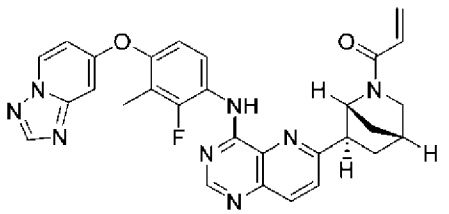
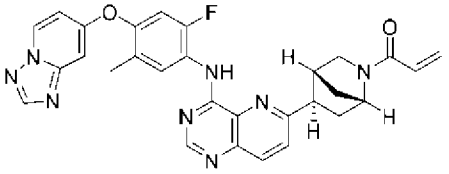
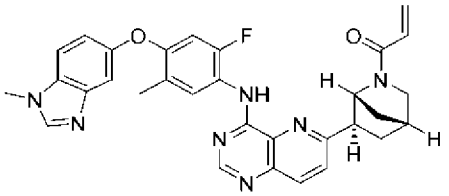
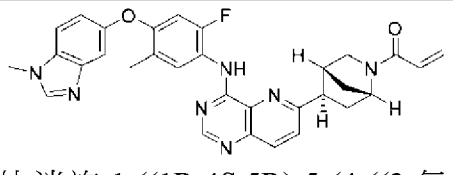
| | | | |
|---|---|---|---|
| | a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)吡咯啶-3-基)-N-甲基丙烯醯胺 | | (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.22 (s, 5H) |
| 351<br>(實例164) |  <br>(S)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)吡咯啶-3-基)-N-甲基丙烯醯胺 | 540.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.75 (d, J=1.9, Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.22 (s, 5H) |
| 352<br>(實例164) |  <br>(S)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)吡咯啶-3-基)-N-甲基丙烯醯胺 | 540.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.27 (s, 5H) |
| 353<br>(實例164) |  <br>1-((1S,5R)-3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=18.6, 9.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.19 (dd, J=15.3, 9.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.80 (s, 1H) 4.40 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H) 1.97 (m, 2H) |
| 354<br>(實例164) |  <br>1-(7-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.76 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 3.99 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (bs, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.37 (s, 3H) 1.13 (bs, 4H) |

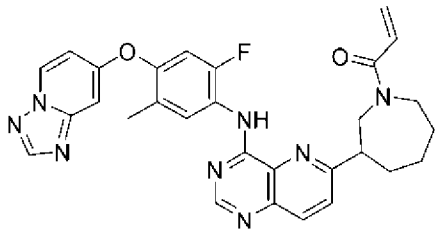
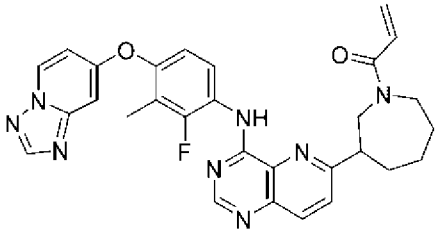
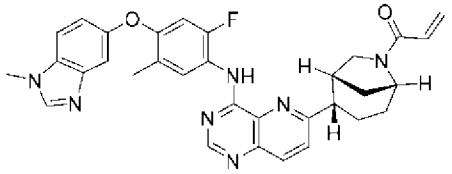
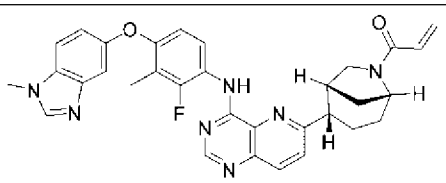
| | | | |
|---|---|---|---|
| 355<br>(實例164) |  <br>(S)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 580.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.94 (m, 5H), 3.23 (m, 2H) 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.61 (m, 1H), 0.50 (m, 3H) |
| 356<br>(實例164) |  <br>(R)-1-(2-環丙基-4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 580.4 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.73 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.65, (s, 1H), 8.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.32, (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J=16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.94 (m, 5H), 3.23 (m, 2H) 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.61 (m, 1H), 0.50 (m, 3H) |
| 357<br>(實例164) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 568.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, J=9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=16.8 Hz, 10.6 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J=5.6 Hz, 2H) 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H) 1.60 (s, 6H) |
| 358<br>(實例164) |  <br>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 570.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.31, 0.83 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H) 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.66 (bs, 1H) 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.48 (m, 2H) 3.33 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.21 (d, J=2.2 Hz, 3H) |

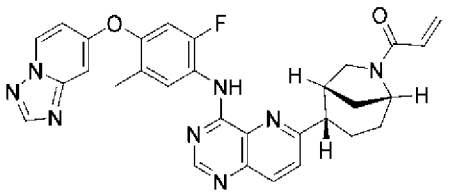
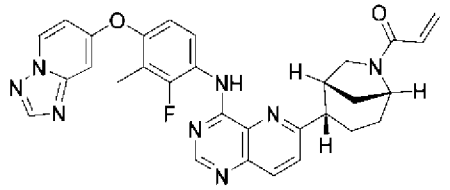
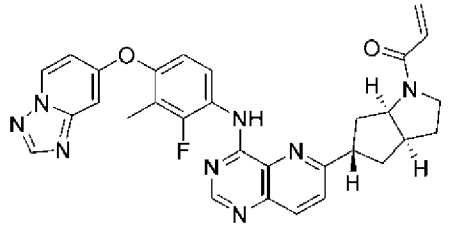
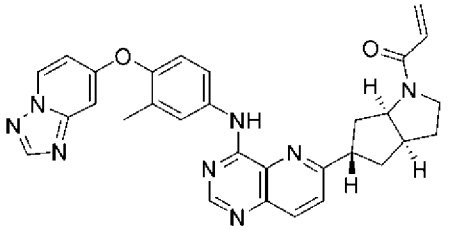
| | | | |
|---|---|---|---|
| 359<br>(實例164) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 567.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 2H), 7.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.29 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.04 (s, J=2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=12.2, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J= 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J= 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J= 13.2 Hz, 2H), 4.00 (d, J=1.2 Hz, 3H), 3.34 (dd, J=13.4, 4.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (d, J= 1.4 Hz, 6H) |
| 360<br>(實例164) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.07 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.28 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J= 7.41 Hz, 2H), 2.65 (m, 3H) |
| 361<br>(實例164) |  <br>1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 538.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.38 (dd, J=17.0, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J=16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.05 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.27 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J=7.38 Hz, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.26 (d, J=2.3 Hz, 3H) |
| 362<br>(實例164) |  <br>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(甲氧基甲基)哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 570.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.31, 0.83 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H) 7.32 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.66 (bs, 1H) 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.48 (m, 2H) 3.33 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.21 (d, J=2.2 Hz, 3H) |

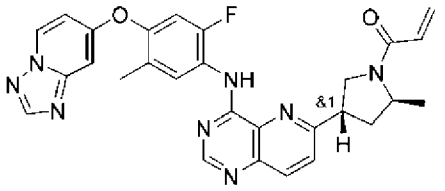
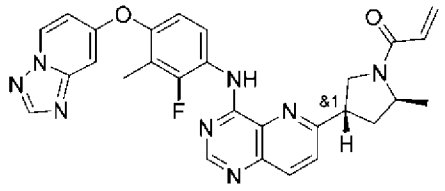
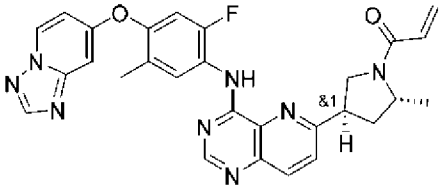
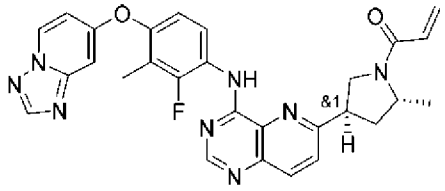
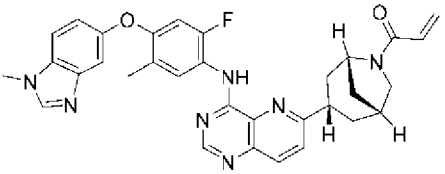
| | | | |
|---|---|---|---|
| 363<br>(實例164) |  <br>1-(7-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, J=3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (dd, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.43 (d, 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.02 (bs, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.13 (s, 4H) |
| 364<br>(實例164) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮 | 540.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.80 (m, 8H), 2.21 (d, J=2.1 Hz, 3H) 2.03 (m, 3H) |
| 365<br>(實例164) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 596.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.07 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.65 (dd, J=16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 1.7 Hz, 1H), 6.05 (t, J=55.6 Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.25 (m, 2H) |
| 366<br>(實例164) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-(二氟甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 596.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.99 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.66 (dd, J=16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J=16.8, 1.7 Hz, 1H), 6.06 (t, J=55.1 Hz, 1H), 5.85 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.26 (m, 2H) |
| 367<br>(實例164) |  <br>1-((1R,4R)-5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6- | 566.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, J=9.3, 3.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.70 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.91 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.18 |

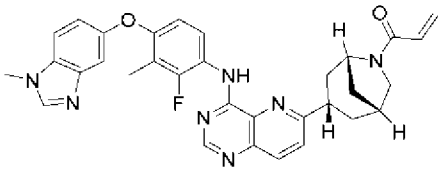
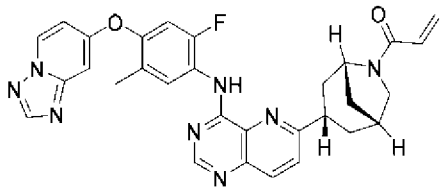
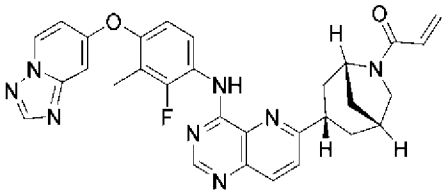
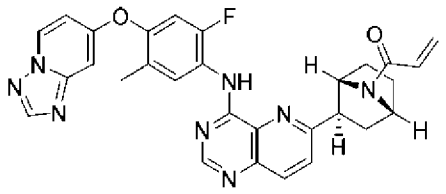
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | | (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.31 (m, 4H) |
| 368<br>(實例189) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 539.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 - 9.35 (m, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 4.00 - 3.52 (m, 4H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 4H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 2.02 - 1.81 (m, 2H)。 |
| 369<br>(實例195) |  <br>1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 - 9.34 (m, 1H), 8.89 - 8.71 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.87 - 7.57 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.66 - 6.54 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.09 - 4.80 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 1H), 3.68 - 3.26 (m, 1H), 2.74 - 2.37 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 4H), 2.19 - 1.77 (m, 5H)。 |
| 370<br>(實例189) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 525.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 - 9.36 (m, 1H), 8.89 - 8.67 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.35 - 6.26 (m, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 4.89 - 4.64 (m, 1H), 4.41 - 3.95 (m, 1H), 3.64 - 2.71 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 4H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.70 (s, 1H)。 |
| 371<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 537.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 - 9.36 (m, 1H), 8.91 - 8.82 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.62 - 6.31 (m, 2H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 4.98 - 4.49 (m, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 1H), 2.54 - 2.19 (m, 5H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H)。 |

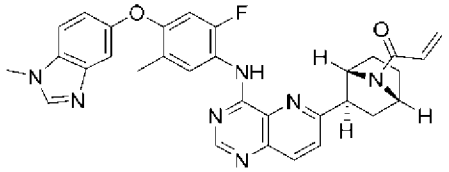
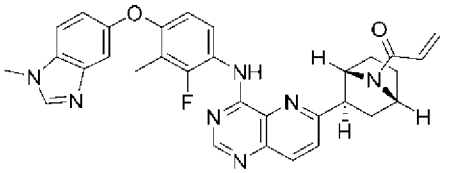
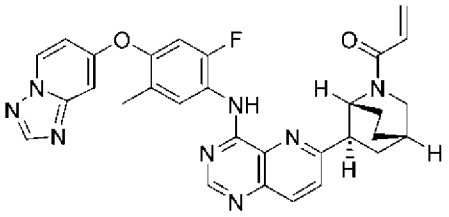
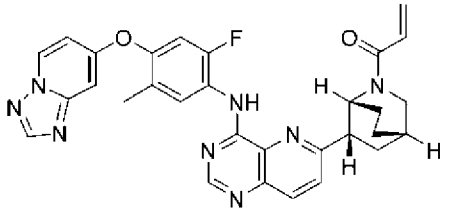
| | | | |
|---|---|---|---|
| 372<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 537.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 - 9.43 (m, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.65 - 6.31 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.00 - 4.51 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.13 - 2.90 (m, 1H), 2.52 - 2.24 (m, 2H), 2.23 (d, $J$ = 2.1 Hz, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H)。 |
| 373<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 537.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1H), 8.92 - 8.81 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.90 - 7.61 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.71 - 6.31 (m, 2H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.94 - 4.61 (m, 1H), 3.68 - 3.46 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.32 (m, 1H), 2.31 - 2.26 (m, 3H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 1H)。 |
| 374<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 550.2 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 - 9.18 (m, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 6.60 - 6.30 (m, 2H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 4.95 - 4.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.08 - 2.87 (m, 1H), 2.49 - 2.26 (m, 5H), 2.21 (td, $J$ = 9.6, 8.7, 5.0 Hz, 1H), 2.09 (dd, $J$ = 34.6, 10.2 Hz, 1H), 1.74 (dd, $J$ = 40.4, 10.3 Hz, 1H)。 |
| 375<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 550.2 | $^1$H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 1H), 8.67 - 8.58 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 6.65 - 6.33 (m, 2H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 4.90 - 4.62 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.26 (m, 4H), 2.16 - 2.03 (m, |

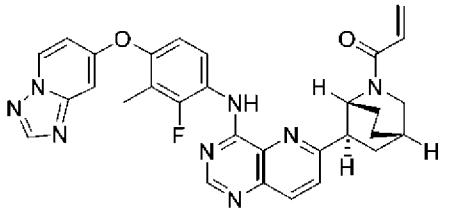
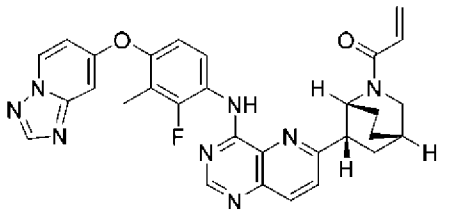
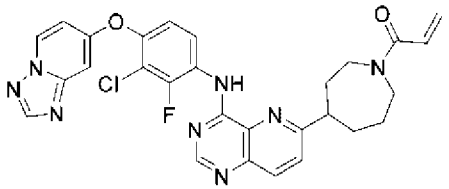
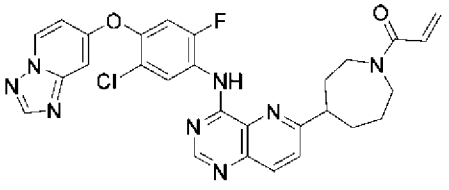
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.57 (m, 1H)。 |
| 376<br>(實例189) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 539.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 - 9.34 (m, 1H), 8.93 - 8.79 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.85 - 7.62 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.74 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 4.56 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.25 (m, 3H), 2.31 - 2.26 (m, 3H), 2.19 - 1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.60 (m, 1H)。 |
| 377<br>(實例189) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 539.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 - 9.39 (m, 1H), 8.86 - 8.75 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.75 - 6.60 (m, 1H), 6.48 - 6.37 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.57 - 3.69 (m, 2H), 3.62 - 3.23 (m, 3H), 2.22 (d, $J$ = 2.3 Hz, 3H), 2.20 - 1.78 (m, 5H), 1.63 (t, $J$ = 11.5 Hz, 1H)。 |
| 378<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 - 9.22 (m, 1H), 8.86 - 8.77 (m, 1H), 8.74 - 8.48 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (dd, $J$ = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.67 (m, 1H), 6.54 - 6.34 (m, 2H), 5.79 - 5.56 (m, 1H), 4.70 - 4.23 (m, 1H), 4.05 - 3.76 (m, 5H), 3.61 (ddd, $J$ = 39.3, 11.7, 5.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.23 (m, 1H), 3.07 - 2.80 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 3H), 2.24 - 1.88 (m, 3H), 1.86 - 1.60 (m, 2H)。 |
| 379<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 - 9.32 (m, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.67 - 8.41 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.61 - 6.39 (m, 2H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.74 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 3.79 (m, 4H), 3.79 - 3.54 (m, 1H), 3.46 - 3.26 (m, 1H), 3.12 - 2.80 (m, 1H), 2.46 - 2.20 (m, 4H), 2.18 - 1.90 (m, 3H), 1.92 - 1.60 (m, |

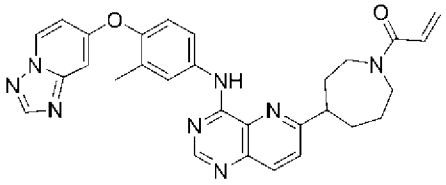
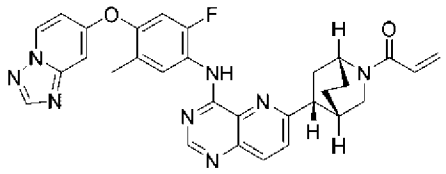
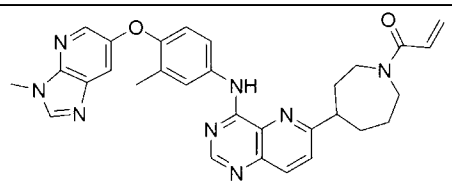
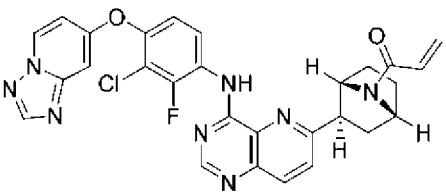
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H)。 |
| 380<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 - 9.37 (m, 1H), 8.98 - 8.77 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.58 - 6.36 (m, 2H), 5.78 - 5.64 (m, 1H), 4.71 - 4.28 (m, 1H), 4.11 - 3.75 (m, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 1H), 3.44 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 2.78 (m, 1H), 2.49 - 2.19 (m, 4H), 2.19 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.65 (m, 2H)。 |
| 381<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 - 9.35 (m, 1H), 8.93 - 8.72 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.61 - 6.38 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 1H), 4.75 - 4.26 (m, 1H), 4.09 - 3.58 (m, 2H), 3.46 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 2.79 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 3H), 2.18 - 1.99 (m, 3H), 2.00 - 1.61 (m, 2H)。 |
| 382<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 2H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.68 - 6.31 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 4.13 - 3.78 (m, 1H), 3.76 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 2.92 (m, 0H), 2.67 - 2.26 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 3H), 2.16 - 1.75 (m, 4H)。 |
| 383<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮 | 533.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 - 9.09 (m, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 6.59 - 6.37 (m, 2H), 5.75 - 5.61 (m, 1H), 4.78 - 4.51 (m, 1H), 3.94 - 3.43 (m, 3H), 3.32 - 2.93 (m, 1H), 2.62 - 2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 - 1.73 (m, 4H)。 |

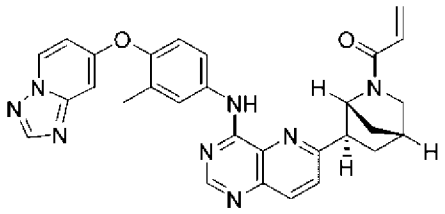
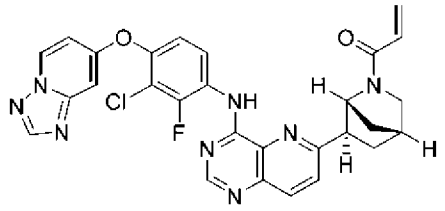
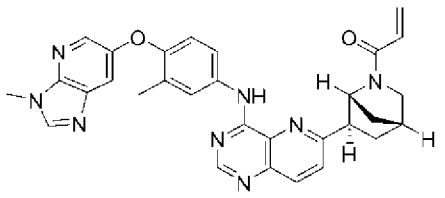
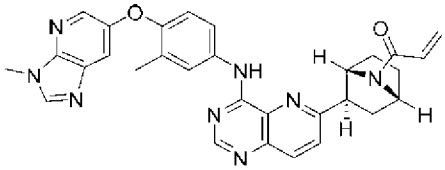
| | | | |
|---|---|---|---|
| 384<br>(實例189) |  <br>1-((2S,4SR)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 525.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 - 9.24 (m, 1H), 8.87 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.60 - 6.35 (m, 2H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.65 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.53 (m, 3H), 2.92 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 2.26 - 1.97 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 3H)。 |
| 385<br>(實例1) |  <br>1-((2S,4SR)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 525.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 - 9.29 (m, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.61 - 6.36 (m, 2H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.73 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 3.62 (m, 3H), 2.97 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 1.98 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 3H)。 |
| 386<br>(實例189) |  <br>1-((2R,4RS)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 525.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 - 9.24 (m, 1H), 8.87 - 8.80 (m, 1H), 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.60 - 6.35 (m, 2H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.65 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 3.53 (m, 3H), 2.92 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 3H), 2.26 - 1.97 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 3H)。 |
| 387<br>(實例189) |  <br>1-((2R,4RS)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 525.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 - 9.29 (m, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.61 - 6.36 (m, 2H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.73 - 4.33 (m, 1H), 4.22 - 3.62 (m, 3H), 2.97 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 1.98 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 3H)。 |
| 388<br>(實例189) |  | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 - 9.18 (m, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.61 - 8.52 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), |

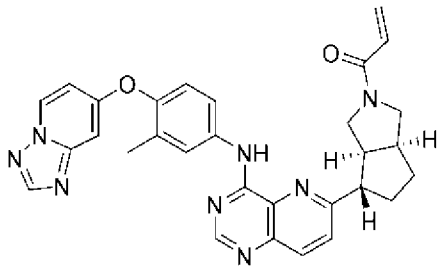
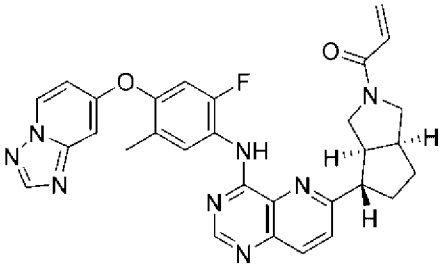
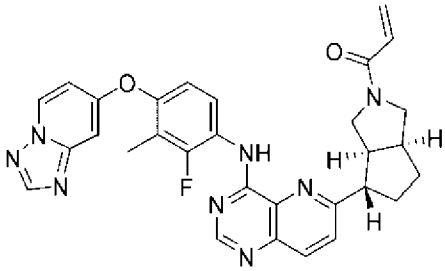
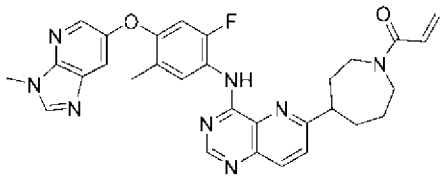
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 外消旋-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | | 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 6.61 - 6.41 (m, 2H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 4.80 - 4.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.59 (m, 2H), 3.38 - 3.16 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.19 (m, 4H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.73 (m, 1H)。 |
| 389<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 564.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36 - 9.31 (m, 1H), 8.75 - 8.70 (m, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.62 - 6.43 (m, 2H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 4.77 - 4.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.61 (m, 2H), 3.39 - 3.17 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.22 (m, 4H), 2.16 - 1.95 (m, 4H), 1.93 - 1.73 (m, 1H)。 |
| 390<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1H), 8.88 - 8.79 (m, 2H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.62 - 6.42 (m, 2H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 4.76 - 4.36 (m, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 2H), 3.40 - 3.19 (m, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.20 (m, 4H), 2.17 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 1.75 (m, 1H)。 |
| 391<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (d, $J$ = 2.9 Hz, 1H), 8.84 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, $J$ = 10.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.59 (dd, $J$ = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, $J$ = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, $J$ = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 5H), 2.06 - 1.90 (m, 3H)。 |
| 392<br>(實例189) |  | 537.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 - 9.18 (m, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.55 - 8.49 (m, 1H), 8.49 - 8.30 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), |

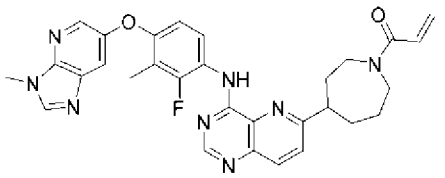
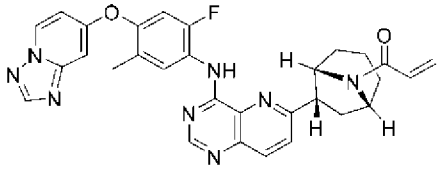
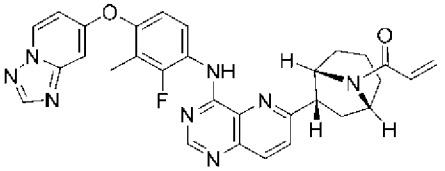
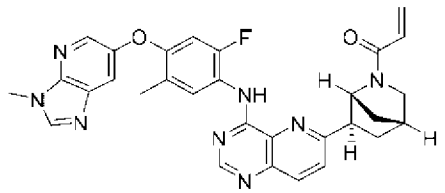
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 外消旋-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮 | | 6.99 - 6.92 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 6.66 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.03 (m, 1H), 5.75 - 5.35 (m, 1H), 5.26 - 4.88 (m, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.66 - 2.17 (m, 5H), 2.16 - 1.87 (m, 2H), 1.89 - 1.60 (m, 2H)。 |
| 393<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-氟-5-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮 | 550.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 - 9.03 (m, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 1H), 6.56 - 6.18 (m, 1H), 6.19 - 6.03 (m, 1H), 5.74 - 5.35 (m, 1H), 5.25 - 4.93 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.59 - 2.15 (m, 5H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.58 (m, 2H)。 |
| 394<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮 | 550.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 - 9.10 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 - 7.98 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.58 - 6.24 (m, 1H), 6.23 - 6.07 (m, 1H), 5.73 - 5.36 (m, 1H), 5.24 - 4.95 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.55 - 2.27 (m, 4H), 2.25 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.60 (m, 2H)。 |
| 395<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55 - 9.47 (m, 1H), 8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.88 - 8.83 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.84 - 7.63 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.70 - 6.53 (m, 1H), 6.53 - 6.31 (m, 1H), 5.82 - 5.69 (m, 1H), 4.94 - 4.29 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 2.79 - 2.40 (m, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.28 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 1.62 (m, 4H)。 |
| 396<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((4- | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 - 9.27 (m, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 8.70 - 8.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 6.54 - 6.04 (m, 1H), 5.89 - 5.48 (m, 1H), 5.20 - 5.09 (m, 1H), 4.15 - 3.88 (m, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 1H), |

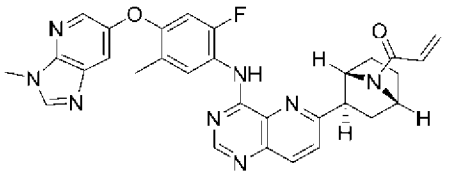
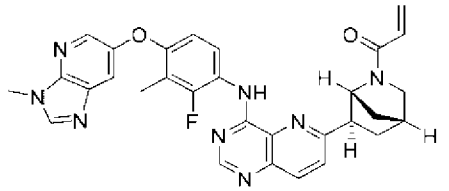
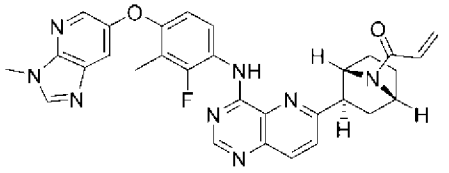
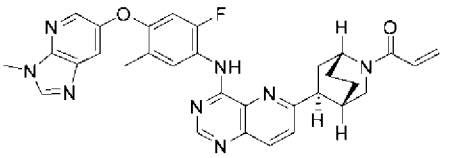
| | | | |
|---|---|---|---|
| | ([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | | 3.57 - 3.41 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 6H), 2.23 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H)。 |
| 397<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 - 9.52 (m, 1H), 8.92 - 8.81 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 1H), 7.09 - 6.84 (m, 3H), 6.71 - 6.55 (m, 1H), 6.55 - 6.34 (m, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 5.01 - 4.27 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 3H), 2.87 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 4H), 2.17 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 3H)。 |
| 398<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 - 9.35 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.70 - 8.36 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 7.08 - 6.83 (m, 3H), 6.53 - 6.02 (m, 1H), 5.86 - 5.50 (m, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.16 - 3.91 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 5H), 2.17 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H)。 |
| 399<br>(實例189) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 - 9.44 (m, 1H), 8.99 - 8.88 (m, 1H), 8.85 - 8.79 (m, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.02 - 3.51 (m, 4H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 3H), 2.05 - 1.78 (m, 2H)。 |
| 400<br>(實例189) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 559.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 - 9.42 (m, 1H), 9.29 - 9.20 (m, 1H), 8.89 - 8.84 (m, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.46 - 6.35 (m, 1H), 5.77 - 5.70 (m, 1H), 4.01 - 3.53 (m, 4H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.81 (m, |

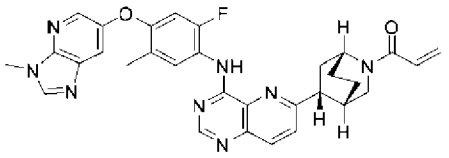
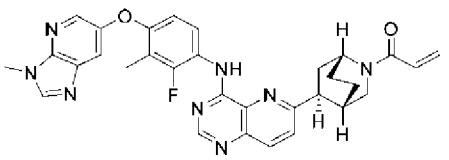
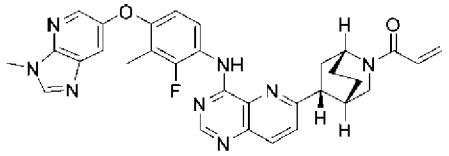
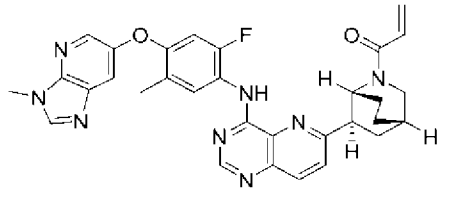
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H)。 |
| 401<br>(實例189) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 521.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 - 9.03 (m, 1H), 8.80 - 8.74 (m, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.72 - 6.55 (m, 1H), 6.48 - 6.33 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.16 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 3H), 3.29 - 3.06 (m, 1H), 2.28 (s, 4H), 2.21 - 1.80 (m, 5H)。 |
| 402<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 6.73 - 6.22 (m, 2H), 5.69 - 5.58 (m, 1H), 4.92 - 4.18 (m, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.16 (m, 5H), 2.15 - 1.78 (m, 4H)。 |
| 403<br>(實例189) |  <br>1-(4-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 535.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 - 8.97 (m, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.71 - 6.56 (m, 1H), 6.47 - 6.34 (m, 1H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 4.11 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.36 - 2.99 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 3H), 2.10 - 1.77 (m, 3H)。 |
| 404<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮 | 557.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91 - 9.25 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.63 - 8.42 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.62 - 5.96 (m, 2H), 5.74 - 5.35 (m, 1H), 5.24 - 4.89 (m, 1H), 4.64 - 4.42 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.63 - 2.18 (m, 2H), 2.17 - 1.89 (m, 2H), 1.90 - 1.59 (m, 2H)。 |

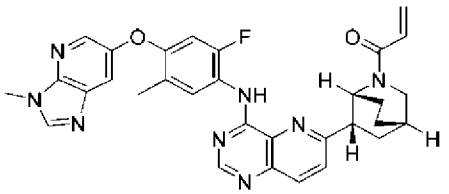
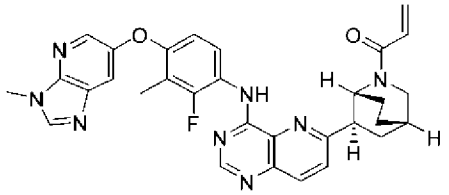
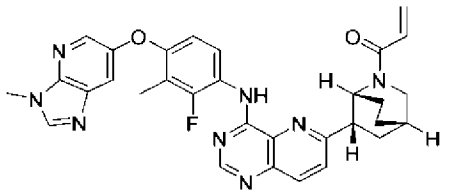
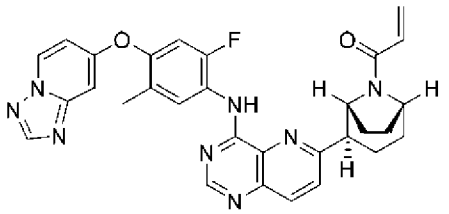
| | | | |
|---|---|---|---|
| 405<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 519.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 - 9.00 (m, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.65 - 6.33 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 5.03 - 4.47 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.20 (m, 4H), 2.11 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 1H)。 |
| 406<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 557.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1H), 9.04 - 8.93 (m, 1H), 8.87 - 8.82 (m, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.64 - 6.32 (m, 2H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 4.97 - 4.55 (m, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.12 - 2.92 (m, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H)。 |
| 407<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4R,6S)-6-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 533.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.66 - 6.32 (m, 2H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 5.03 - 4.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 1H)。 |
| 408<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,2S,4S)-2-(4-((3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環 | 533.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 - 9.25 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.26 - 8.11 (m, 1H), 8.09 - 7.96 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.51 - 5.87 (m, 2H), 5.71 - 4.99 (m, 2H), 4.39 (dd, $J$ = 111.8, 4.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.43 - 3.31 (m, 1H), 2.72 - 2.24 (m, 4H), 2.15 - 1.88 (m, 2H), |

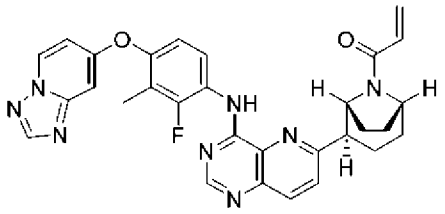
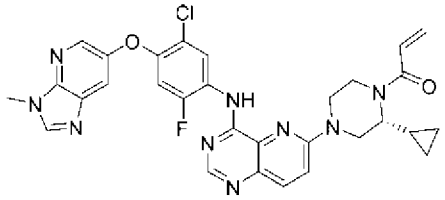
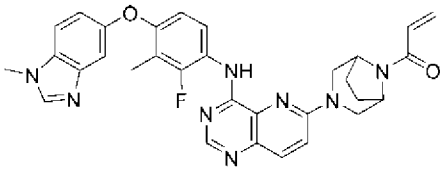
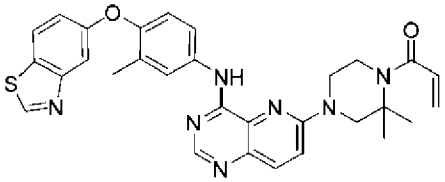
| | | | |
|---|---|---|---|
| | [2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮 | | 1.88 - 1.56 (m, 4H)。 |
| 409<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮 | 533.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 - 9.09 (m, 1H), 8.82 - 8.76 (m, 1H), 8.53 - 8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.63 - 6.33 (m, 2H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 3.99 - 3.61 (m, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 3.21 - 2.90 (m, 2H), 2.48 - 2.24 (m, 5H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H)。 |
| 410<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 8.92 - 8.83 (m, 2H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.55 - 6.43 (m, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.74 - 5.64 (m, 1H), 3.92 - 3.67 (m, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 3.24 - 2.93 (m, 2H), 2.49 - 2.22 (m, 5H), 2.17 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 1H)。 |
| 411<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)六氫環戊[c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 - 9.47 (m, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 2H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.32 (p, $J$ = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 3.27 - 2.94 (m, 2H), 2.53 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H)。 |
| 412<br>(實例189) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 553.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (s, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 6.44 - 6.34 (m, 1H), 5.76 - 5.68 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.50 (m, 4H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), |

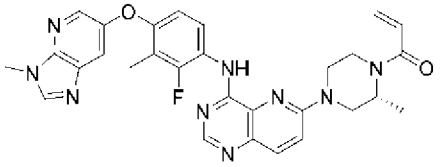
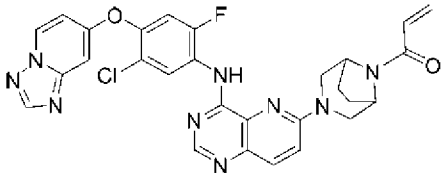
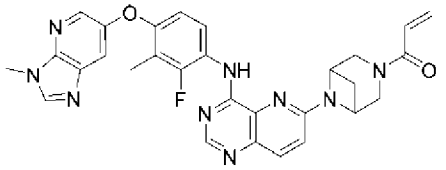
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.18 - 2.04 (m, 3H), 2.00 - 1.79 (m, 2H)。 |
| 413<br>(實例189) |  <br>1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氮雜環庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 553.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.58 - 8.46 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 6.78 - 6.60 (m, 2H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 4H), 3.91 - 3.52 (m, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 4H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 2H)。 |
| 414<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 - 9.10 (m, 1H), 8.81 - 8.74 (m, 1H), 8.68 - 8.42 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 6.67 - 6.41 (m, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 1H), 5.76 - 5.53 (m, 1H), 5.24 - 5.00 (m, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 2.53 - 2.30 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 2.17 - 1.63 (m, 6H)。 |
| 415<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-(6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 - 9.21 (m, 1H), 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.63 - 8.41 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.66 - 6.44 (m, 1H), 6.42 - 6.31 (m, 1H), 5.75 - 5.57 (m, 1H), 5.22 - 5.01 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 2.54 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.65 (m, 4H)。 |
| 416<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 - 9.20 (m, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 6.49 - 6.32 (m, 1H), 5.75 - 5.67 (m, 1H), 4.95 - 4.47 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 3.10 - 2.84 (m, 1H), 2.49 - 2.17 (m, 5H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 1H)。 |

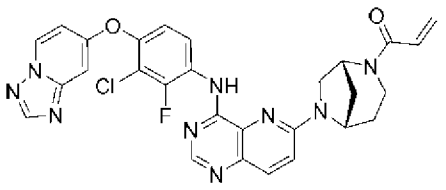
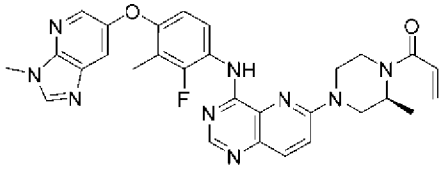
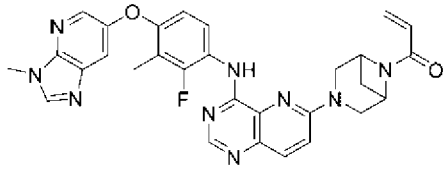
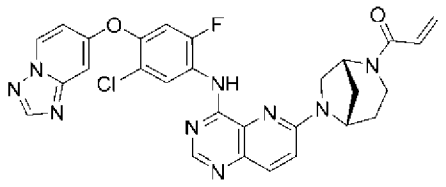
| | | | |
|---|---|---|---|
| 417<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 - 8.99 (m, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 6.70 - 6.61 (m, 1H), 6.54 - 6.24 (m, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 5.67 - 5.34 (m, 1H), 5.25 - 4.88 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.59 (m, 1H)。 |
| 418<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,2R,4R)-2-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 - 9.31 (m, 1H), 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.64 - 8.53 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 - 7.56 (m, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.34 (m, 1H), 5.77 - 5.68 (m, 1H), 5.01 - 4.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 1H)。 |
| 419<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-7-氮雜雙環[2.2.1]庚-7-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 - 9.09 (m, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.23 - 8.01 (m, 3H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.56 - 6.21 (m, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 1H), 5.67 - 5.35 (m, 1H), 5.26 - 4.91 (m, 1H), 4.64 - 4.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 2.56 - 2.18 (m, 4H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.60 (m, 2H)。 |
| 420<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.87 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 6.65 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.22 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.88 - 4.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.78 - 2.51 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.03 - 1.87 (m, |

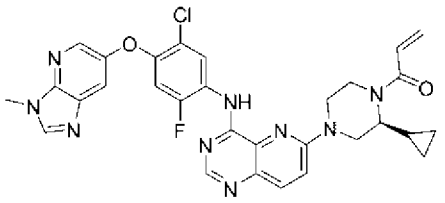
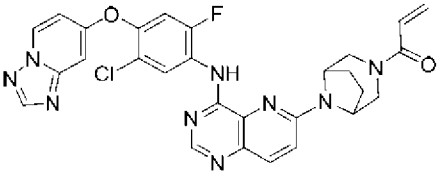
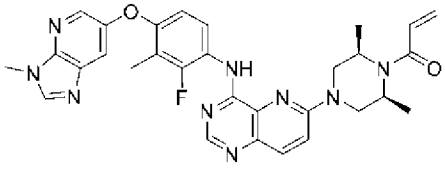
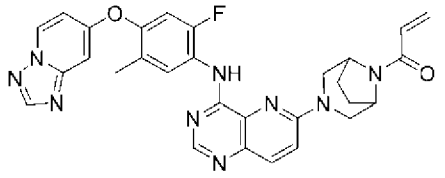
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2H), 1.85 - 1.64 (m, 1H)。 |
| 421<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 - 9.09 (m, 1H), 8.83 - 8.74 (m, 1H), 8.54 - 8.41 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 6.71 - 6.55 (m, 1H), 6.43 - 6.21 (m, 2H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.88 - 4.19 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.53 - 3.34 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 4H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 4H)。 |
| 422<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.70 - 8.58 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 6.69 - 6.53 (m, 1H), 6.51 - 6.32 (m, 1H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 4.93 - 4.19 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 2.80 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.26 (m, 5H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.58 (m, 2H)。 |
| 423<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 - 9.21 (m, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 6.76 - 6.59 (m, 1H), 6.47 - 6.25 (m, 2H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 4.89 - 4.20 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.77 (m, 4H)。 |
| 424<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 - 9.33 (m, 1H), 8.86 - 8.80 (m, 1H), 8.80 - 8.70 (m, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 6.78 - 6.54 (m, 2H), 6.51 - 6.32 (m, 1H), 5.82 - 5.64 (m, 1H), 4.92 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 2.78 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 3H), 2.32 - 2.00 (m, |

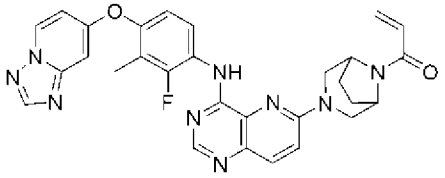
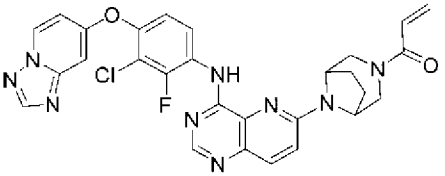
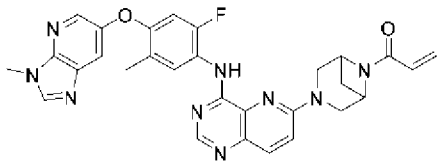
| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 1.95 - 1.66 (m, 4H)。 |
| 425<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 - 9.13 (m, 1H), 8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.61 - 8.24 (m, 2H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 6.71 - 6.64 (m, 1H), 6.51 - 6.02 (m, 1H), 5.93 - 5.47 (m, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 1H), 4.17 - 3.86 (m, 3H), 3.77 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 2.34 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 2H)。 |
| 426<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 - 9.42 (m, 1H), 8.80 - 8.75 (m, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.71 - 6.54 (m, 1H), 6.52 - 6.36 (m, 1H), 5.83 - 5.67 (m, 1H), 4.96 - 4.32 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 - 3.61 (m, 3H), 2.81 - 2.43 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 4H), 2.29 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.69 (m, 4H)。 |
| 427<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-氮雜雙環[2.2.2]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.4 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 - 9.23 (m, 1H), 8.73 - 8.67 (m, 1H), 8.46 - 8.17 (m, 2H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.55 - 6.01 (m, 1H), 5.91 - 5.48 (m, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 1.90 (m, 6H), 1.89 - 1.77 (m, 2H)。 |
| 428<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,2R,5R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 8.96 - 8.84 (m, 2H), 8.56 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.89 - 7.64 (m, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.80 - 6.52 (m, 1H), 6.52 - 6.42 (m, 1H), 5.82 - 5.72 (m, 1H), 5.17 - 4.37 (m, 2H), 3.62 - 3.27 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 3H), 2.22 - 2.02 (m, 4H), 1.98 - 1.71 (m, 3H)。 |

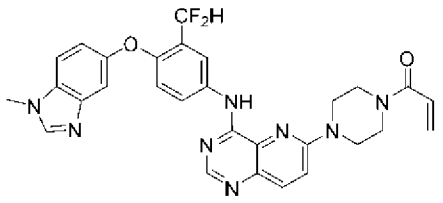
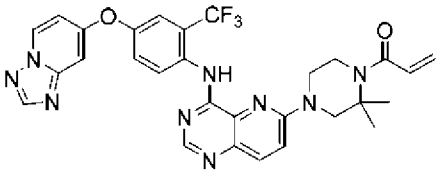
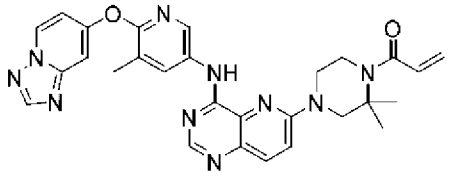
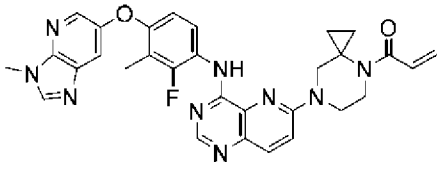
| | | | |
|---|---|---|---|
| 429<br>(實例189) |  <br>外消旋-1-((1R,2R,5R)-2-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 551.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 - 9.50 (m, 1H), 8.92 - 8.83 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.87 - 7.62 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 6.81 - 6.56 (m, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 1H), 5.78 (ddd, *J* = 12.3, 10.3, 2.1 Hz, 1H), 5.18 - 4.39 (m, 2H), 3.68 - 3.25 (m, 1H), 2.55 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.21 - 2.01 (m, 4H), 1.99 - 1.73 (m, 3H)。 |
| 430<br>(實例238) |  <br>(R)-1-(4-(4-((5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 600.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.77 - 3.52 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H) 0.61 - 0.47 (m, 4H) |
| 431<br>(實例238) |  <br>1-(3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 565.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.17 - 1.84 (m, 4H) |
| 432<br>(實例238) |  <br>1-(4-(4-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1- | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 |

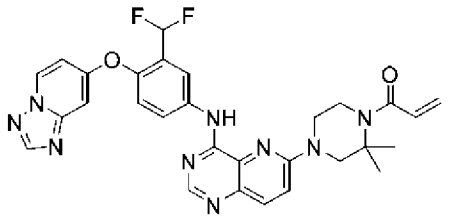
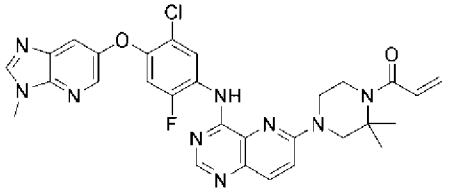
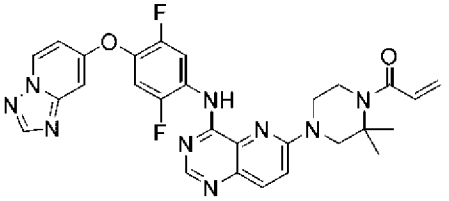
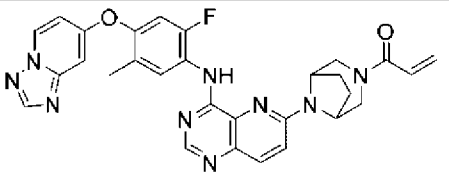
| | | | |
|---|---|---|---|
| | 基)丙-2-烯-1-酮 | | Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (s, 6H) |
| 433<br>(實例238) |  <br>(R)-1-(4-(4-((2-氟-3-甲 基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.73 - 4.13 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 3.29 (t, J = 11.2, 1H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H) |
| 434<br>(實例238) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基 氧 基)-5-氯-2-氟 苯 基)胺基)吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.36 - 1.77 (m, 4H) |
| 435<br>(實例238) |  <br>1-(6-(4-((2-氟-3-甲 基-4-((3-甲 基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯 基)胺 基)吡 啶 并[3,2-d]嘧 啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 2H), 4.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 - 3.49 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.30 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H) |

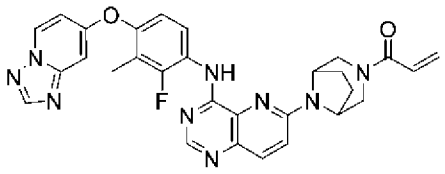
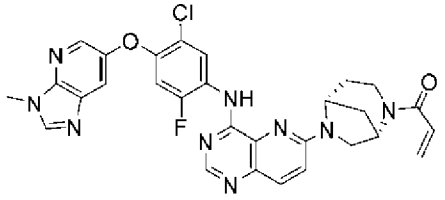
| | | | |
|---|---|---|---|
| 436<br>(實例238) |  <br>1-((1R,5S)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 9.00 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.71 - 6.52 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.08 - 4.40 (m, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.71 - 3.49 (m, 1H), 3.30 - 2.93 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.81 (m, 2H)。 |
| 437<br>(實例238) |  <br>(S)-1-(4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 554.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.65 - 8.56 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.73 - 4.13 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 3.29 (t, J = 11.2, 1H), 2.31 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H) |
| 438<br>(實例238) |  <br>1-(3-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 6.42 - 6.23 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.36 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.66 (m, 1H) 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.31 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。 |
| 439<br>(實例238) |  <br>1-((1R,5S)-6-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 21.5, 10.0 Hz, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.74 - 6.46 (m, 1H), 6.38 - 6.29 (m, 1H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 5.11 - 4.46 (m, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.34 - 2.88 (m, 1H) 2.39 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 2H)。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 440<br>(實例238) |  <br>(S)-1-(4-(4-((5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2-環丙基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 600.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.77 - 3.52 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 1.32 - 1.27 (m, 1H) 0.61 - 0.47 (m, 4H) |
| 441<br>(實例238) |  <br>1-(8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.1 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.84 (m, 2H) |
| 442<br>(實例238) |  <br>1-((2S,6R)-4-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 568.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.85 - 4.27 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 13.5, 4.5 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H) |
| 443<br>(實例238) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯 | 552.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | -1-酮 | | 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 - 1.85 (m, 4H) |
| 444<br>(實例238) |  <br>1-(3-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 | | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.83 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.17 - 1.81 (m, 4H) |
| 445<br>(實例238) |  <br>1-(8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-氯-2-氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.55 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.07 - 1.84 (m, 2H) |
| 446<br>(實例238) |  <br>1-(3-(4-((2-氟-5-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚-6-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.3 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 2.93 - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 2.84 (m, 1H), 2.37 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。 |
| 447<br>(實例238) |  <br>1-(4-(4-((3-(二氟甲基)-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 557.2 | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 11H) |
| 448<br>(實例242) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-(三氟甲基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 590.2 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.61 - 9.56 (m, 1H), 9.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H)。 |
| 449<br>(實例242) |  <br>1-(4-(4-((6-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-5-甲基吡啶-3-基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 537.3 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 6.5, 4.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 2.44 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 6H)。 |
| 450<br>(實例244) |  <br>1-(7-(4-((2-氟-3-甲基-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-4,7-二氮雜螺[2.5]辛-4-基)丙-2-烯-1-酮 | 566.2 | 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 4H), 6.79 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 5H), 3.89 (s, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.33 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.31 - 1.11 (m, 4H)。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 451<br>(實例242) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-(二氟甲基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 572.2 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 1.63 (s, 6H)。 |
| 452<br>(實例241) |  <br>1-(4-(4-((5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 588.3 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H)。 |
| 453<br>(實例242) |  <br>1-(4-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2,5-二氟苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,2-二甲基哌啡-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 558.3 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 9.09 (dd, J = 12.5, 7.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.5, 0.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 12H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H)。 |
| 454<br>(實例242) |  <br>1-(8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-5-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.53 (d, J = 13.4 Hz, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 1H), 3.80 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H)。 |
| 455<br>(實例242) |  <br>1-(8-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-2-氟-3-甲基苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)丙-2-烯-1-酮 | 552.2 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.55 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.68 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H)。 |
| 456<br>(實例241) |  <br>1-((1S,5R)-6-(4-((5-氯-2-氟-4-((3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氧基)苯基)胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)-2,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-2-基)丙-2-烯-1-酮 | 586.2 | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 2.3 Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H)。 |

【0929】

## 生物化學分析

## 表現His8x-Tb-ErbB2(676-775)YVMA$_{insert}$(776-1255)之載體之構築及蛋白質表現

針對昆蟲細胞表現最佳化的編碼具有SEQ ID NO: 1中所示之胺基序列之重組蛋白的DNA片段經合成為具有5'側接之NcoI限制酶位點及兩個終止密碼子，後接3'端處之NotI限制酶位點。在下文所示之序列中，

ErbB2(676-775)YVMA$_{insert}$(776-1255)胺基序列帶底線。YVMA (SEQ ID NO: 2)插入序列用雙底線標記。

**SEQ ID NO: 1：重組His8x-Tb-ErbB2(676-775)YVMA$_{insert}$(776-1255)蛋白質之胺基序列**

1 MAHHHHHHHH GGGGGLVPRG KRRQQKIRKY TMRRLLQETE LVEPLTPSGA MPNQAQMRIL
61 KETELRKVKV LGSGAFGTVY KGIWIPDGEN VKIPVAIKVL RENTSPKANK EILDEAYVMA
121 YVMAGVGSPY VSRLLGICLT STVQLVTQLM PYGCLLDHVR ENRGRLGSQD LLNWCMQIAK
181 GMSYLEDVRL VHRDLAARNV LVKSPNHVKI TDFGLARLLD IDETEYHADG GKVPIKWMAL
241 ESILRRRFTH QSDVWSYGVT VWELMTFGAK PYDGIPAREI PDLLEKGERL PQPPICTIDV
301 YMIMVKCWMI DSECRPRFRE LVSEFSRMAR DPQRFVVIQN EDLGPASPLD STFYRSLLED
361 DDMGDLVDAE EYLVPQQGFF CPDPAPGAGG MVHHRHRSSS TRSGGGDLTL GLEPSEEEAP
421 RSPLAPSEGA GSDVFDGDLG MGAAKGLQSL PTHDPSPLQR YSEDPTVPLP SETDGYVAPL
481 TCSPQPEYVN QPDVRPQPPS PREGPLPAAR PAGATLERAK TLSPGKNGVV KDVFAFGGAV
541 ENPEYLTPQG GAAPQPHPPP AFSPAFDNLY YWDQDPPERG APPSTFKGTP TAENPEYLGL
601 DVPV (SEQ ID NO: 1)

【0930】 隨後將此合成DNA片段選殖入NcoI與NotI位點之間的桿狀病毒轉移載體pAcSG2中。所得質體與來自Expression Systems (Davis, CA, USA)之BestBac™線性化桿狀病毒DNA一起用於轉染Sf9細胞，以產生表現His8x-Tb-ErbB2(676-775)YVMA$_{insert}$(776-1255) (被稱作HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2))蛋白質之重組桿狀病毒。藉由自初始轉染兩次擴增病毒來獲得高效價桿狀病毒原液。對於HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)蛋白質表現，在Wave細胞袋(Cytiva, Marlborough, MA, USA)中生長之10L Sf9細胞培養物經重組病毒原液以等於2.5之感染倍率(「MOI」)感染68小時。在感染期結束時，藉由離心收穫細胞。

【0931】

**HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)蛋白質純化**

表現HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)之昆蟲細胞用流化床在由以下組成之冷溶解緩衝液中破壞：50 mM Tris-HCl (pH 8.0)、500 mM NaCl、5

mM咪唑、10%甘油、1 mM TCEP [參-2-羧乙基)膦]、0.25% CHAPS {3-[(3-膽醯胺基丙基)二甲基銨基]-1-丙烷磺酸酯}及蛋白酶抑制劑混合物(Complete EDTA-free, Roche Applied Science)。在4℃下藉由離心自均質物移除細胞碎片。HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)蛋白質使用Talon金屬親和樹脂(TaKaRa Bio USA, Mountain View, CA, USA)自溶解物增濃，且在除咪唑濃度增加至200 mM且省略蛋白酶抑制劑外與溶解緩衝液類似的緩衝液中自金屬樹脂溶離。自Talon親和樹脂收集之HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)合併物在含有500 mM NaCl、10%甘油、1 mM TCEP及0.25% CHAPS之25 mM Tris-Cl (pH 8.5)緩衝液中通過Superdex-200粒徑排阻管柱(Cytiva Life Sciences, Marlborough, MA, USA)。自粒徑排阻管柱溶離之單體HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)蛋白質在含有25 mM Tris-HCl (pH 8.5)、10%甘油、1 mM TCEP及0.25% CHAPS之緩衝液中藉由Resource Q陰離子交換管柱(Cytiva Life Sciences, Marlborough, MA, USA)用50至250 mM NaCl之線性鹽梯度進一步分級分離。將具有最高激酶活性之HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)溶離份合併且指定為HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)活體外分析及研究之來源。

【0932】

**ErbB酶分析**

使用CisBio之HTRF Kinease-TK分析技術來測定化合物效力。以8 μL體積，在由25 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM $MgCl_2$、0.01% Triton X-100及2% DMSO組成之緩衝液中，將激酶與250 nM TK受質生物素(CisBio，零件目錄號62TK0PEC)及測試化合物一起在1 mM ATP下培育。化合物在DMSO中以三倍連續稀釋度製備且添加至分析中，得到適當

最終濃度。在22℃下培育30分鐘之後，藉由添加8 μL淬滅溶液來淬滅反應物，該淬滅溶液在HTRF偵測緩衝液中含有62.5 nM Sa-XL665及0.25× TK-Ab-穴狀化合物(皆來自CisBio，零件目錄號62TK0PEC)。在22℃下培育1小時之後，使用PerkinElmer EnVision多模式盤讀取器，經由HTRF雙波長偵測來測定反應程度，且使用比例測量發射因子計算對照百分比(POC)。使用僅含DMSO之樣品(不存在化合物)測定一百POC，且使用預先淬滅之對照性反應物測定0 POC。將4參數對數曲線相對於隨化合物濃度而變的POC值擬合，且$IC_{50}$值為最佳擬合曲線與50 POC相交的點。

【0933】 所用酶批次及濃度在表4中。

表4

| 分析編號 | 酶形式 | 供應商 | 批次編號 | 分析中之酶濃度(nM) |
|---|---|---|---|---|
| 分析1 | ErbB2 insYVMA (SEQ ID NO: 2) | Pfizer | 190510B-P2 | 0.075 |
| 分析2 | ErbB2 WT | ProQinase | 015 | 2.5 |
| 分析3 | EGFR | ProQinase | 018 | 0.25 |

【0934】

**細胞磷酸化分析**

組成性ErbB2及EGF刺激之EGFR磷酸化之抑制藉由以下活體外細胞機制分析使用在酶分析中展現一定水準活性之化合物來測定。

【0935】 NIH 3T3細胞經工程改造以表現具有外顯子20 YVMA插入序列之ErbB2 (HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)；分析4)或野生型EGFR (EGFR WT；分析5)，其中構築體獲自GenScript且在補充有10%胎牛血清及15 μg/ml殺稻瘟菌素之DMEM中生長。針對HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)及EGFR WT分析，細胞分別以40,000或45,000個細胞/孔接種於96孔盤中，且使其在37℃/5% $CO_2$下附著過夜。在37℃/5% $CO_2$下將連續稀釋之

化合物添加至培養盤中後保持1小時。在37℃/5% $CO_2$下用100 ng/ml rEGF再刺激EGFR WT細胞10分鐘。在化合物培育之後，自細胞移除培養基，隨後在室溫下將其在含3.7%甲醛之PBS中固定20分鐘。用PBS洗滌之後，細胞在室溫下用100%甲醇滲透10分鐘。細胞隨後用PBS/0.05% Tween-20洗滌，且在室溫下用Odyssey阻斷緩衝液(LI-COR Biosciences)阻斷至少1小時。在含有0.05%疊氮化物之阻斷緩衝液中，將針對磷酸化ErbB2 (Y1196，Cell Signaling #6942)或磷酸化EGFR (Y1068，Cell Signaling #3777)及GAPDH (Millipore #MAB374)之抗體添加至細胞中，且在4℃下培育過夜。用PBS/0.05% Tween-20洗滌後，細胞與螢光標記之二級抗兔抗體(LiCOR, IRDye 800CW #926-32211)及抗小鼠抗體(Molecular Probes, Alexa Fluor 680 #A21058)一起在暗處在室溫下培育1小時。隨後洗滌細胞，且使用Odyssey紅外成像系統(LI-COR Biosciences)分析兩個波長下之螢光。磷酸化ErbB2及EGFR信號相對於GAPDH信號正規化以產生曲線且計算$IC_{50}$值。

【0936】

**MDR1 LLC-PK1 (分析6)及BCRP MDCKII (分析7)細胞培養及實驗條件**

除了繼代培養基僅含有2%胎牛血清以延長繼代時間至七天之外，根據製造商建議培養及接種經LLC-PK1及MDR1轉染之LLC-PK1細胞。

【0937】根據製造商建議培養及接種經BCRP轉染之MDCKII細胞。分析條件包括存在及不存在0.3 μM濃度之BCRP特異性抑制劑KO143，以確定BCRP對測試化合物之流出值之貢獻。

【0938】使用陽性對照及陰性對照來評定分析中P-gp或BCRP流出之功能性。在DMSO中分別針對10 μM及1 μM之最終測試濃度製備用於分

析對照及測試物之儲備溶液。分析中之最終有機濃度為1%。所有給藥溶液均含有10 μM螢光黃以監測LLC PK1或MDCKII細胞單層完整性。

【0939】 對於頂部至底外側測定(A至B)，將75 μL含測試物之轉運緩衝液添加至個別跨孔之頂側，且將不含化合物或螢光黃之250 μL底外側培養基添加至各孔中。對於底外側至頂部測定(B至A)，將250 μL含測試物之轉運緩衝液添加至各孔中，且將不含化合物或螢光黃之75 μL轉運緩衝液添加至各跨孔中。所有測試均一式三份進行，且測試各化合物之頂部至底外側及底外側至頂部轉運。在50 rpm及37℃以及5% $CO_2$下，在Lab-Line Instruments效價定軌振盪器(VWR, West Chester, PA)上培育培養盤2小時。自培育箱中移出所有培養盤，自各孔之頂部及底外側部分移除50 μL培養基且添加至150 μL含1 μM拉貝洛爾(labetalol)之2:1乙腈(ACN):$H_2O$ (v/v)中。

【0940】 使用Molecular Devices (Sunnyvale, CA) Gemini螢光計讀取培養盤以評估425/535 nm激發/發射波長下之螢光黃濃度。當發現跨越經MDR1轉染之LLC-PK1細胞單層或經BCRP轉染之MDCKII細胞單層之頂部至底外側流量小於2%且底外側至頂部流量小於5%時，接受此等值。將培養盤密封且藉由LC MS/MS分析各孔之內含物。相較於給藥溶液，根據化合物與內標物(拉貝洛爾)之峰值面積比測定化合物濃度。

【0941】 LC-MS/MS系統包含HTS-PAL自動取樣器(Leap Technologies, Carrboro, NC)、HP1200 HPLC (Agilent, Palo Alto, CA)及MDS Sciex 4000 Q截獲系統(Applied Biosystems, Foster City, CA)。在室溫下，結合使用移動相A (含有1%異丙醇及0.1%甲酸之水)及B (含0.1%甲酸之ACN)之梯度條件，使用C18管柱(Kinetics®, 50 × 300 mm, 2.6 μm粒

度, Phenomenex, Torrance, CA)來達成分析物與內標物之層析分離。單次注射之總操作時間(包括再平衡)為1.2分鐘。使用離子噴霧正離子模式實現分析物之質譜偵測。藉由對各化合物(各測試物之質子化前驅體離子及所選產物離子，且對於拉貝洛爾(內標物)為*m/z* 329至*m/z* 162)具有獨特性之轉變的多個反應監測(MRM)來量測分析物反應。

【0942】 由以下等式計算滲透係數($P_{app}$)：

$$P_{app} = [((C_d * V * (1x10^6))/(t * 0.12cm^2 * C_0)]$$

其中$C_d$、V、t及$C_0$分別為經偵測濃度(μM)、給藥側之體積(mL)、培育時間(s)及初始給藥濃度(μM)。針對各重複實驗進行$P_{app}$之計算且隨後求平均值。

【0943】 根據平均頂部至底外側(A-B) Papp資料及底外側至頂部(B-A) Papp資料計算流出比率：

$$流出比率 = P_{app}(B\text{-}A)/P_{app}(A\text{-}B)$$

【0944】 本發明之代表性化合物之生物活性資料提供於下表5中。

表5

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 24 | 33.6 | 4427.3 | 12.5 | 1007.4 | 11.4 | 7.3 |
| 2 | 243 | 1293.1 | 10000 | 1136.6 | 5000 | | |
| 3 | 67.8 | 259.7 | 10000 | 60.6 | 5000 | 2 | 1.5 |
| 4 | 226 | 876.1 | 10000 | 392.3 | 5000 | | |
| 5 | 257 | 2335.2 | 10000 | 406.6 | 5000 | | |
| 6 | 176.2 | 3297.7 | 10000 | 54.2 | 2918.3 | 1.3 | 2.5 |
| 7 | 760.5 | 2088.4 | 10000 | | | | |
| 8 | 56.3 | 76.5 | 1348.5 | 47.3 | 799 | 3.1 | |
| 9 | 93 | 977.1 | 10000 | 66 | 840.2 | 1.7 | 2.4 |
| 10 | 931.8 | 2397.9 | 10000 | | | | |
| 11 | 257 | 2335.2 | 10000 | 406.6 | 5000 | | |
| 12 | 234.9 | 1031.5 | 10000 | 193.5 | 5000 | | |
| 13 | 10.5 | 8.4 | 219.9 | 4 | 104.4 | 1.2 | 1.4 |
| 14 | 94 | 431.6 | 10000 | 48.4 | 5000 | 5.8 | |
| 15 | 34.6 | 45.5 | 1683.3 | 12.8 | 555 | 10.2 | |
| 16 | 1845.9 | 10000 | 10000 | | | | |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | 28.9 | 48.3 | 2109.7 | 14 | 1216.2 | 2.7 | |
| 18 | 30.3 | 42.3 | 369.4 | 443.2 | | | |
| 19 | 21.2 | 17.8 | 205 | 87.8 | | | |
| 20 | 54 | 47.9 | 340.4 | 1738.8 | | | |
| 21 | 52.3 | 83.2 | 466 | 250.3 | | | |
| 22 | 43.1 | 167 | 10000 | 80.6 | | | |
| 23 | 41.5 | 72.7 | 708.9 | 63.9 | | | |
| 24 | 137 | 193.8 | 10000 | 70.6 | 5000 | | |
| 25 | 15.2 | 50.1 | 558.2 | 12.1 | 323.9 | 2.2 | 6.8 |
| 26 | 120.9 | 121 | 10000 | 20.4 | 5000 | | 8.3 |
| 27 | 179.6 | 486.5 | 10000 | 380.9 | 5000 | | |
| 28 | 36 | 275.4 | 10000 | 26.4 | 5000 | 2 | 5.2 |
| 29 | 12.1 | 36.5 | 311.3 | 5.8 | 118.2 | | |
| 30 | 5.8 | 6 | 199.8 | 2.3 | 87.6 | 1.5 | 5 |
| 31 | 26.6 | 14.3 | 6536.9 | 22.7 | 928.5 | 1.3 | 1.8 |
| 32 | 70.5 | 45.8 | 5534.2 | 130.6 | 5000 | 1.9 | |
| 33 | 20.2 | 15.8 | 1153.4 | 3.8 | 869.1 | | 42.7 |
| 34 | 27.8 | 28.7 | 6865.6 | 9.5 | 5000 | | 6.7 |
| 35 | 11.5 | 6.2 | 1397.1 | 10.4 | 2728.4 | | 2.7 |
| 36 | 24.5 | 104.7 | 10000 | 18.9 | 1701.5 | 0.8 | 4.2 |
| 37 | 30.7 | 119.2 | 10000 | 20.3 | 5000 | 1.5 | 1.8 |
| 38 | 12.2 | 8.5 | 152.9 | 22.6 | 381.7 | | |
| 39 | 5.4 | 5.5 | 49.3 | 5.3 | 46.8 | 2.3 | 2.6 |
| 40 | 16.2 | 11.3 | 300 | 7.8 | 111.1 | | |
| 41 | 181.6 | 130 | 5073 | 31 | 5000 | | 16.7 |
| 42 | 22.4 | 14.7 | 777.9 | 17 | 5000 | 2.5 | 2.9 |
| 43 | 187.7 | 120.1 | 10000 | 21.3 | 5000 | 3 | 4.1 |
| 44 | 190.9 | 81.5 | 10000 | 55.7 | 5000 | | |
| 45 | 158.8 | 222 | 8300.2 | 17.1 | 2762.1 | 2.5 | 5.6 |
| 46 | 62.4 | 118.8 | 1267.2 | 18.2 | 2098.8 | 2.5 | 2.5 |
| 47 | 45.9 | 60.9 | 3718.6 | 13.7 | 2128.9 | | 9.6 |
| 48 | 50.8 | 264 | 10000 | 16.6 | 5000 | | 10.2 |
| 49 | 16 | 18.6 | 1174.3 | 10.5 | 2807 | 1.5 | 3 |
| 50 | 37.2 | 34.5 | 10000 | 16.7 | 3216.5 | 1.3 | 4.5 |
| 51 | 176.2 | 3297.7 | 10000 | 54.2 | 2918.3 | 1.3 | 2.5 |
| 52 | 127.1 | 395.4 | 10000 | 34.7 | 5000 | 34.5 | |
| 53 | 47.6 | 99.1 | 1448.4 | 41.1 | 1244.7 | | |
| 54 | 68.5 | 423.4 | 1380.7 | 40 | 1468.3 | | |
| 55 | 368.6 | 2043.4 | 10000 | 50.8 | 929.8 | | |
| 56 | 80.2 | 233.4 | 1444.1 | 19.7 | 374.3 | 25.9 | |
| 57 | 28.9 | 48.3 | 2109.7 | 14 | 1216.2 | | |
| 58 | 87.9 | 475.9 | 10000 | 76.1 | 2232.2 | 2.6 | |
| 59 | 4.5 | 25.4 | 533.9 | 19 | 5000 | | 10.8 |
| 60 | 30.1 | 54.3 | 10000 | 49.4 | 1214.3 | | |
| 61 | 16.1 | 16.3 | 283 | 34.4 | 976.2 | | |
| 62 | 29 | 15.3 | 333.4 | 28.1 | 638.9 | | |
| 63 | 15.1 | 31.4 | 507.6 | 19.5 | 426.2 | | 3.8 |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 64 | 57.2 | 37.4 | 10000 | 32.9 | 5000 | 2.4 | 4.2 |
| 65 | 9.6 | 17.4 | 170.4 | 4.2 | 145.8 | 1.4 | 4 |
| 66 | 21.7 | 6.8 | 84.5 | 6.1 | 152.9 | | |
| 67 | 46 | 421.9 | 10000 | 35.8 | 5000 | | |
| 68 | 33.9 | 664.1 | 10000 | 73.8 | 5000 | | |
| 69 | 31.5 | 141 | 10000 | 19.9 | 5000 | 3 | 2.4 |
| 70 | 16.2 | 10 | 2954.9 | 21.6 | 5000 | | 41.8 |
| 71 | 53.7 | 86.5 | 10000 | 80.5 | 5000 | | |
| 72 | 5.6 | 8.7 | 880.1 | 4.7 | 511.2 | | 15.4 |
| 73 | 27.1 | 36.4 | 5078.9 | 28.9 | 2419.5 | 1.1 | 4.3 |
| 74 | 6.9 | 9.2 | 1714.5 | 5.7 | 297.7 | | 6.4 |
| 75 | 19.6 | 65.2 | 10000 | 13.7 | 5000 | | 3.8 |
| 76 | 47.3 | 33.4 | 10000 | 17.1 | 5000 | | |
| 77 | 19.3 | 9 | 2553.8 | 9.3 | 873.9 | | 11.6 |
| 78 | 210.7 | 447.7 | 10000 | 145.2 | 5000 | | |
| 79 | 108.6 | 103.8 | 10000 | 42.6 | 5000 | | |
| 80 | 12.9 | 17 | 218.3 | 4.1 | 245.5 | | 12.4 |
| 81 | 22.5 | 33.2 | 9431.2 | 9.5 | 5000 | | 17.4 |
| 82 | 17.1 | 58.2 | 7324.1 | 12.6 | 4395.2 | 2 | 3.9 |
| 83 | 31.9 | 81.5 | 5582.3 | 9.6 | 5000 | | 6.3 |
| 84 | 30.5 | 41 | 221.3 | 7.7 | 253.8 | 1.9 | 3.8 |
| 85 | 19.4 | 3.1 | 204.8 | 25 | 445.7 | | |
| 86 | 7.3 | 2.3 | 30 | 5.7 | 45.4 | | |
| 87 | 13.5 | 7.5 | 462.7 | 8.8 | 178.4 | | |
| 88 | 21.3 | 81.3 | 2948 | 17.8 | 1854.7 | 1.6 | 5.2 |
| 89 | 34.8 | 76.5 | 3633.5 | 10.9 | 449.4 | 1.4 | 5.9 |
| 90 | 5.4 | 13.4 | 519.1 | 5.9 | 575.3 | 1.5 | 9.8 |
| 91 | 5.7 | 9.8 | 358 | 2.8 | 56.8 | | |
| 92 | 28.8 | 126 | 2429.5 | 15.4 | 1881.5 | 2.1 | 5.5 |
| 93 | 8.4 | 12.6 | 137 | 3.7 | 53.5 | | |
| 94 | 24.8 | 169.6 | 10000 | 30.6 | 5000 | | 6.8 |
| 95 | 12.9 | 38 | 377.5 | 5 | 49.5 | | |
| 96 | 14 | 16.7 | 835.1 | 6.8 | 538.5 | 1.8 | 6.1 |
| 97 | 3.1 | 3.2 | 343.7 | 3.2 | 413.2 | | 47 |
| 98 | 74.3 | 51.1 | 3363.7 | 18.9 | 2682.5 | | 11 |
| 99 | 31.2 | 19 | 5842 | 35.2 | 5000 | | |
| 100 | 26.5 | 132.2 | 9571.9 | 66.1 | 5000 | | |
| 101 | 25.5 | 39.2 | 1381.4 | 32 | 5000 | 1.9 | 2.5 |
| 102 | 39.8 | 460.6 | 10000 | 15.4 | 5000 | 2.8 | 5.7 |
| 103 | 8.7 | 2.9 | 10000 | 4.6 | 1320.9 | | 10.9 |
| 104 | 51.6 | 88.3 | 10000 | 12.1 | 5000 | | 24.7 |
| 105 | 8.7 | 11.9 | 680 | 5 | 1351.1 | | 31.6 |
| 106 | 23.3 | 18.5 | 7791.1 | 6 | 5000 | | 10.1 |
| 107 | 18.5 | 237.4 | 10000 | 17.8 | 5000 | 1.6 | 2.7 |
| 108 | 14.8 | 29.4 | 10000 | 7.4 | 5000 | | 30.1 |
| 109 | 45.8 | 281.7 | 10000 | 13.4 | 5000 | 2 | 2 |
| 110 | 27.9 | 58 | 6164.1 | 5 | 2532.5 | | 84.4 |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 111 | 18.4 | 38 | 10000 | 13.1 | 5000 | | 35.4 |
| 112 | 29 | 57.5 | 3333.3 | 19.8 | 5000 | 1.4 | 5.2 |
| 113 | 10.7 | 184.1 | 10000 | 30.2 | 5000 | | 37.5 |
| 114 | 32.7 | 254.9 | 10000 | 29.9 | 5000 | | 23.5 |
| 115 | 30.6 | 55.4 | 10000 | 82.8 | 5000 | | |
| 116 | 33.7 | 52.3 | 2578.2 | 10.2 | 1582.6 | | 22.4 |
| 117 | 11.7 | 36.2 | 10000 | 9.3 | 5000 | | 29 |
| 118 | 20.7 | 54.1 | 6087.8 | 10.1 | 5000 | 2.2 | 4.1 |
| 119 | 31 | 60.4 | 10000 | 9.4 | 5000 | | 6.8 |
| 120 | 29.2 | 42 | 7267.9 | 8.4 | 5000 | | 15.8 |
| 121 | 34 | 30.8 | 5565.2 | 9.1 | 4582.3 | 1.9 | 4 |
| 122 | 5.5 | 9.3 | 3879 | 13 | 5000 | 2.7 | 6.4 |
| 123 | 14.7 | 60.4 | 10000 | 7.6 | 5000 | | 7.3 |
| 124 | 25 | 29.9 | 3903.4 | 11.4 | 1940.5 | 1.6 | 5.2 |
| 125 | 22.4 | 48.2 | 7484.6 | 40 | 5000 | | |
| 126 | 24.2 | 12.3 | 1264.3 | 12.2 | 1769.1 | 1.4 | 3.8 |
| 127 | 58.7 | 271.2 | 10000 | 32.7 | 5000 | 1.2 | 1.6 |
| 128 | 40.5 | 44.4 | 10000 | 27.7 | 2621.5 | 0.6 | 2.7 |
| 129 | 25.1 | 65.9 | 7931.7 | 16.6 | 5000 | 1.4 | 1.4 |
| 130 | 29.1 | 134.9 | 7336.7 | 19.9 | 5000 | 1.9 | 2 |
| 131 | 18.3 | 55.9 | 2162.6 | 9.6 | 4763.7 | | 6.4 |
| 132 | 17.6 | 75.9 | 10000 | 18.8 | 5000 | | 7.9 |
| 133 | 24.4 | 41.5 | 3171.9 | 34 | 3775.9 | 3.2 | 1.8 |
| 134 | 62.1 | 86.3 | 10000 | 221.7 | 5000 | | |
| 135 | 32.1 | 121.4 | 10000 | 44.5 | 5000 | | |
| 136 | 20.8 | 39.9 | 10000 | 28.6 | 5000 | 1.7 | 1.7 |
| 137 | 22.8 | 27.9 | 2633.4 | 16.8 | 4370.3 | | 1.9 |
| 138 | 18.3 | 22.1 | 4166.9 | 25.1 | 5000 | 6.8 | 1.8 |
| 139 | 54.8 | 10000 | 10000 | 32.5 | 5000 | | |
| 140 | 42.2 | 225.1 | 10000 | 31.1 | 5000 | 1.2 | 1.9 |
| 141 | 30.1 | 179.6 | 10000 | 17.6 | 5000 | | 2.4 |
| 142 | 36.3 | 49.9 | 10000 | 79.5 | 5000 | | |
| 143 | 22.2 | 32.7 | 1847.7 | 20.9 | 2944.1 | 1.7 | 3 |
| 144 | 29.9 | 25 | 649.8 | 11.7 | 1065.1 | 1.2 | 0.6 |
| 145 | 9.5 | 5.9 | 409.5 | 15.3 | 581.8 | 6.4 | 1.4 |
| 146 | 35.3 | 15.8 | 2583.2 | 36.7 | 5000 | | 4.3 |
| 147 | 22.3 | 18.6 | 782 | 23 | 2593.6 | 2.9 | 2.3 |
| 148 | 0.9 | 0.6 | 16.1 | 4.4 | 69 | | |
| 149 | 147.2 | 323.2 | 6695.1 | 192.2 | 5000 | | |
| 150 | 43.4 | 16.6 | 1546.1 | 47 | 5000 | | |
| 151 | 14.9 | 41.6 | 125.5 | 28.1 | 548.2 | | |
| 152 | 36.8 | 37.3 | 1042.6 | 20.9 | 612.9 | | 17.5 |
| 153 | 4.1 | 4 | 264.8 | 38.3 | 1794.5 | | |
| 154 | 14.2 | 18 | 447.3 | 67.8 | 3070.9 | | |
| 155 | 9749 | 9720.4 | 10000 | 3954.4 | 5000 | | |
| 156 | 26.2 | 20.3 | 110.2 | 19.6 | 215.1 | | |
| 157 | 32.2 | 209.4 | 2271.4 | 21.3 | 1735.6 | | 6.8 |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 158 | 9.7 | 39.1 | 320.6 | 16.5 | 366.1 | | |
| 159 | 13.9 | 20.4 | 452.2 | 12 | 493.3 | | 15 |
| 160 | 323.8 | 514.6 | 10000 | 165.4 | 5000 | | |
| 161 | 21.4 | 19.9 | 569.8 | | 368.3 | | |
| 162 | 89.6 | 341.6 | 10000 | 25.7 | 5000 | 0.8 | 2.3 |
| 163 | 31.8 | 42.3 | 8789.1 | 18.8 | 1513.9 | 0.9 | 2.1 |
| 164 | 51.6 | 45.8 | 10000 | 14.7 | 664.9 | 1.1 | 2.5 |
| 165 | 21.7 | 177.3 | 10000 | 15.8 | 5000 | 0.9 | 1.6 |
| 166 | 56 | 64.2 | 10000 | 64.6 | 5000 | | |
| 167 | 77.5 | 519.3 | 10000 | 25.1 | 5000 | 0.9 | 1.7 |
| 168 | 36.5 | 74.3 | 1794.8 | 16.5 | 355.8 | | |
| 169 | 50.8 | 111.4 | 1811.3 | 23.6 | 5000 | 1 | 2.1 |
| 170 | 33.1 | 261.3 | 10000 | 44.9 | 5000 | | |
| 171 | 9.7 | 13.4 | 10000 | 26.3 | 5000 | 2.1 | 5.3 |
| 172 | 6.6 | 5.2 | 719.8 | 13.9 | 1958 | | 4.7 |
| 173 | 42.5 | 104.7 | 10000 | 21 | 2307.4 | 0.7 | 3 |
| 174 | 22.3 | 23.8 | 736 | 7.9 | 270.2 | | |
| 175 | 91.6 | 171.6 | 5348.7 | 22.2 | 2406.2 | 3.3 | 4.8 |
| 176 | 39.2 | 48.5 | 6691.6 | 24.4 | 3617.2 | 1 | 2.4 |
| 177 | 8.3 | 9.7 | 128.9 | 5.7 | 156.4 | 1.9 | 3.6 |
| 178 | 7.8 | 8 | 442.8 | 27.7 | 437.3 | | |
| 179 | 36.8 | 74 | 7631.5 | 103.1 | 5000 | | |
| 180 | 183.2 | 313.7 | 10000 | 73.4 | 5000 | | |
| 181 | 7 | 11.7 | 552.7 | 35.3 | 879.1 | | |
| 182 | 12.6 | 27.3 | 6139.8 | 76.1 | 2725.7 | | |
| 183 | 7 | 6.2 | 73.3 | 4.4 | 79.3 | | |
| 184 | 39.5 | 88.1 | 10000 | 242.9 | 5000 | | |
| 185 | 77.4 | 128 | 10000 | 315 | 5000 | | |
| 186 | 48.2 | 69.1 | | 407.8 | 5000 | | |
| 187 | 56.9 | 100.4 | 10000 | 272.7 | 5000 | | |
| 188 | 1222.2 | 1449.6 | 10000 | 2015.2 | 5000 | | |
| 189 | 14.6 | 11.1 | 1278.4 | 41.2 | 1791.1 | 1.1 | 1.1 |
| 190 | 26.2 | 41.1 | 3796.5 | 16 | 5000 | 3.9 | |
| 191 | 18.9 | 26.7 | 1815.1 | 15 | 2904.5 | 0.9 | 2.5 |
| 192 | 31.2 | 131.9 | 10000 | 22.1 | 5000 | | 2.1 |
| 193 | 25.6 | 61.8 | 10000 | 16 | 5000 | 0.7 | 3.4 |
| 194 | 18.5 | 170.8 | 5800.5 | 33.9 | 2776 | 1.2 | 4.9 |
| 195 | 36.6 | 59.7 | 2546.6 | 17.9 | 1060 | | 1.7 |
| 196 | 28.8 | 42.9 | 1159.5 | 33.8 | 2012.8 | | 2.5 |
| 197 | 4.6 | 21.1 | 650.2 | 35.2 | 853 | 1.2 | 2.5 |
| 198 | 23.3 | 24.2 | 342.5 | 17 | 808.8 | 1.7 | 2.7 |
| 199 | 18.8 | 17.4 | 483.4 | 22.3 | 941.7 | 0.6 | 3.2 |
| 200 | 13.7 | 16.2 | 2784.3 | 83.5 | 5000 | | |
| 201 | 57 | 68.1 | 9453.6 | 213.2 | 5000 | | |
| 202 | 18.1 | 15.5 | 549.7 | 20.6 | 4218.7 | 1.2 | 2.8 |
| 203 | 10.2 | 13.3 | 401.3 | 16.7 | 1451.7 | 1.1 | 0.6 |
| 204 | 12.6 | 13.2 | 899.9 | 20.8 | 2935.5 | 1.5 | 2 |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 205 | 27.2 | 58.7 | 2420.2 | 24 | 2564.7 | 1.2 | 4.5 |
| 206 | 81.1 | 151.2 | 4770.6 | 114.6 | 5000 | | |
| 207 | 108.6 | 149.9 | 10000 | 685.3 | 5000 | | |
| 208 | 102.7 | 171.9 | 10000 | 327.9 | 5000 | | |
| 209 | 19.6 | 16.4 | 871.8 | 20.1 | 503.2 | | |
| 210 | 16.2 | 10.7 | 1613.9 | 67.7 | 5000 | | |
| 211 | 54.7 | 65.4 | 5399.5 | 316.5 | 5000 | | |
| 212 | 62.3 | 66.2 | 3379.1 | 386.2 | 5000 | | |
| 213 | 9 | 7.3 | 263.7 | 23.9 | 5000 | 1.5 | 3.4 |
| 214 | 8.8 | 21.6 | 278.7 | 25 | 5000 | 1.4 | 3.8 |
| 215 | 12.2 | 29.5 | 3313.9 | 29.5 | 5000 | 1.4 | 5.5 |
| 216 | 38.3 | 43.3 | 5000.2 | 23.3 | 5000 | 1.3 | 2.4 |
| 217 | 19.7 | 18.8 | 1462.8 | 11.1 | 1851 | 0.8 | 1.9 |
| 218 | 23.9 | 24.4 | 1419.8 | 32.7 | 5000 | 1.4 | 2.6 |
| 219 | 41.6 | 111.2 | 3662.2 | 20.1 | 5000 | | 9.3 |
| 220 | 39 | 17.9 | 411.9 | 18.5 | 5000 | 1.3 | 2.2 |
| 221 | 20.1 | 28.5 | 2692.2 | 78 | 5000 | 1.2 | 2.1 |
| 222 | 59.6 | 133.3 | 5828.6 | 308.9 | 5000 | 1.3 | 1.4 |
| 223 | 38.1 | 48.9 | 1959.2 | 145.2 | 5000 | 1.3 | 1.2 |
| 224 | 71.4 | 58 | 2286.9 | 91.3 | 5000 | | |
| 225 | 42.1 | 26.5 | 421.9 | 8.4 | 768 | 1.2 | 2 |
| 226 | 63.7 | 310.3 | 10000 | 37.5 | 5000 | | |
| 227 | 25.4 | 138.5 | 3790.6 | 26.8 | 5000 | 1.2 | 5.5 |
| 228 | 52 | 130.1 | 4554.1 | 33.6 | 5000 | 0.8 | 3.3 |
| 229 | 23.1 | 16.7 | 380.4 | 29.9 | 5000 | 0.7 | 3 |
| 230 | 18.8 | 13.6 | 311.7 | 21.4 | 996.3 | 0.8 | 2.7 |
| 231 | 11.9 | 10 | 70.5 | 8.7 | 147.6 | | |
| 232 | 19.2 | 10.5 | 203.4 | 31.9 | 5000 | 0.8 | 2.6 |
| 233 | 67 | 121.5 | 4877 | 83.8 | 5000 | | |
| 234 | 40.1 | 37.3 | 959.6 | 33 | 875.1 | | |
| 235 | 50.6 | 31 | 1024 | 92.1 | 5000 | | |
| 236 | 65.7 | 1170.1 | 10000 | 24.6 | 5000 | | 6.8 |
| 237 | 108.8 | 1332.1 | 10000 | 256.4 | 5000 | | |
| 238 | 16.9 | 11.7 | 114.4 | 5.5 | 90.3 | | |
| 239 | 15.3 | 36.7 | 954.7 | 24.3 | 2250.6 | 1.8 | 5.2 |
| 240 | 62.7 | 142.6 | 4895.4 | 92.4 | 2020.3 | | |
| 241 | 57.5 | 354.2 | 10000 | 22.2 | 5000 | 1.5 | |
| 242 | 190.9 | 184 | 4428.6 | 95.6 | 3457.5 | | |
| 243 | 136 | 338.1 | 1205.1 | 50.2 | 665.5 | | |
| 244 | 43.7 | 46.4 | 177.7 | 16.7 | 317.5 | | |
| 245 | 36.4 | 83.1 | 10000 | 177 | 5000 | 1.2 | 4.2 |
| 246 | 32.9 | 34.8 | 1801.4 | 16.2 | 1302 | 0.5 | 1.3 |
| 247 | 23.8 | 71.5 | 10000 | 8.9 | 5000 | 0.8 | 1.9 |
| 248 | 18.6 | 108.4 | 10000 | 14.4 | 5000 | | 15.2 |
| 249 | 11.9 | 11.8 | 1333.1 | 8.7 | 2046.4 | 1.4 | 5.9 |
| 250 | 19.3 | 27.9 | 4121.2 | 9 | 3197 | 1.6 | 11.1 |
| 251 | 166.1 | 493.9 | 10000 | 27.3 | 5000 | 1.5 | 4.8 |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 252 | 109.8 | 170.5 | 4583 | 21.1 | 5000 | 1 | 2.9 |
| 253 | 69.7 | 162 | 10000 | 31 | 5000 | | |
| 254 | 57.2 | 92.6 | 5339.3 | 23.2 | 5000 | 1.3 | 2.4 |
| 255 | 74.7 | 795.3 | 10000 | 171.7 | 5000 | | |
| 256 | 45.6 | 57.2 | 10000 | 66.9 | 5000 | | |
| 257 | 36.1 | 54.2 | 10000 | 115 | 5000 | | |
| 258 | 10000 | 10000 | 10000 | 99.9 | 5000 | | |
| 259 | 37.9 | 20.4 | 10000 | 78.5 | 3430.1 | | |
| 260 | 47.9 | 41.5 | 4505.8 | 113.6 | 5000 | | |
| 261 | 19.6 | 13.4 | 10000 | 27.9 | 716.5 | 1.3 | 3.6 |
| 262 | 13.3 | 18.9 | 10000 | 32.4 | 5000 | 1.7 | 4.6 |
| 263 | 65.4 | 148 | 10000 | 204.3 | 5000 | | |
| 264 | 41.7 | 87.8 | 6674 | 40.5 | 4551.4 | | |
| 265 | 15.8 | 17.2 | 7761.2 | 33.9 | 4041.3 | 1.2 | 3.4 |
| 266 | 84.5 | 178.3 | 10000 | 91.2 | 5000 | | |
| 267 | 27.5 | 45.8 | 8968.5 | 29.8 | 1069.8 | | 1.7 |
| 268 | 40.7 | 155.8 | 4775.9 | 33.8 | 5000 | | 11.8 |
| 269 | 64.8 | 93.6 | 8201 | 86.8 | 5000 | | |
| 270 | 16.8 | 21 | 942.1 | 20.1 | 493.6 | 1.6 | 1.1 |
| 271 | 20.5 | 51.9 | 3449.1 | 31.6 | 5000 | | 37 |
| 272 | 40.2 | 124.1 | 10000 | 76.9 | 5000 | | |
| 273 | 25.2 | 76.3 | 5635.3 | 25.7 | 5000 | | 15.3 |
| 274 | 45.2 | 34.7 | 2345.3 | 16.1 | 680.7 | 1.1 | 4.1 |
| 275 | 103.7 | 86.9 | 895.3 | 15.8 | 526.1 | 3.8 | 1.6 |
| 276 | 24.1 | 10 | 350.4 | 6.7 | 302 | | 25.2 |
| 277 | 45.9 | 23.7 | 992.4 | 12.5 | 975 | | 7.3 |
| 278 | 116.4 | 54.6 | 6633.1 | 18.1 | 1822.3 | | |
| 279 | 334.8 | 144.9 | 10000 | 62.1 | 5000 | | |
| 280 | 77.9 | 50.4 | 2087.4 | 21.1 | 1893.9 | | 8.7 |
| 281 | 26.7 | 10.4 | 102 | 10.9 | 129.1 | | |
| 282 | 10.3 | 12.9 | 2351.2 | 14.4 | 1233.7 | | 7.6 |
| 283 | 15 | 28.2 | 4552.1 | 33.6 | 1380.6 | | |
| 284 | 35.2 | 24.9 | 10000 | 67.9 | 5000 | | |
| 285 | 73.1 | 65.8 | 10000 | 34.1 | 5000 | 1 | 1.6 |
| 286 | 23.1 | 14.8 | 10000 | 16.5 | 5000 | 1 | 2 |
| 287 | 19.2 | 12.4 | 1103.3 | 9.8 | 1959.7 | 1 | 1.7 |
| 288 | 13.1 | 11 | 1337.4 | 10.5 | 778.1 | | 4.4 |
| 289 | 15.2 | 22.4 | 2868.2 | 53.7 | 5000 | | 26 |
| 290 | 60.4 | 53.6 | 8705.4 | 38.5 | 5000 | 1.5 | 4.8 |
| 291 | 16.6 | 14.9 | 462.5 | 9.5 | 276.4 | 1.5 | 3.5 |
| 292 | 104.6 | 75.5 | 10000 | 71 | 5000 | | 15.6 |
| 293 | 42.3 | 50.5 | 2326.1 | 21.2 | 5000 | | |
| 294 | 50.6 | 1167.2 | 10000 | 22.2 | 5000 | | 7.2 |
| 295 | 151.3 | 153.2 | 1033.3 | 79.3 | 5000 | | |
| 296 | 45.9 | 58.5 | 880.5 | 36.1 | 1439.3 | | |
| 297 | 25.1 | 11.4 | 167.8 | 12.8 | 238.8 | | |
| 298 | 28.5 | 36.5 | 254.9 | 29.9 | 901.8 | | |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 299 | 3.7 | 1.2 | 29.4 | 4.1 | 66.2 | | |
| 300 | 8.3 | 11.3 | 277 | 9.5 | 652.7 | | 5.8 |
| 301 | 46.4 | 94.8 | 2248.1 | 51.1 | 2551 | | |
| 302 | 7.9 | 8.2 | 712.4 | 17.4 | 1449.9 | 1.3 | 3.5 |
| 303 | 19.7 | 20 | 5071.8 | 18.3 | 2584.3 | 1.3 | 1.1 |
| 304 | 13 | 16.9 | 756.8 | 11.6 | 1667 | | 13.8 |
| 305 | 90.9 | 126.8 | 7970.8 | 66.1 | 5000 | | |
| 306 | 25.8 | 59.2 | 1934.3 | 20.2 | 3089.2 | | 6.8 |
| 307 | 69.2 | 104.5 | 10000 | 36.6 | 5000 | | |
| 308 | 20.6 | 15.5 | 432.3 | 8.4 | 110.3 | | |
| 309 | 3325.2 | 10000 | 10000 | 16.1 | 5000 | | |
| 310 | 5742 | 10000 | 10000 | 33.4 | 5000 | | |
| 311 | 135.3 | 80.3 | 10000 | 16.2 | 562 | | |
| 312 | 27.7 | 23.8 | 891.7 | 13.4 | 311.9 | | |
| 313 | 91.3 | 79.7 | 10000 | 51.9 | 5000 | | |
| 314 | 55 | 59.4 | 5548.1 | 123.9 | 5000 | | |
| 315 | 136.7 | 118.7 | 10000 | 68.8 | 5000 | | |
| 316 | 16.7 | 23.1 | 1967 | 61.6 | 1453.5 | | |
| 317 | 49.6 | 44 | 267.5 | 6.4 | 116.6 | | |
| 318 | 16.7 | 47.3 | 1380.6 | 29.8 | 2054.6 | | 12.8 |
| 319 | 11.3 | 8.1 | 192 | 5.7 | 264.1 | 4.8 | 3.6 |
| 320 | 29 | 45.6 | 436.1 | 9.4 | 78.3 | | |
| 321 | 9.1 | 4.6 | 86.4 | 3.8 | 123.9 | | |
| 322 | 9.8 | 8.1 | 488.6 | 15.3 | 431.2 | | 11.3 |
| 323 | 15.6 | 36.4 | 10000 | 23.8 | 5000 | | 6.7 |
| 324 | 21.9 | 50.8 | 419 | 10.2 | 275.9 | | |
| 325 | 31.4 | 21.3 | 254.7 | 11.6 | 555.9 | | 10.3 |
| 326 | 23.7 | 18.7 | 2858.2 | 19.7 | 961.3 | 1.5 | 2.1 |
| 327 | 12.7 | 12.8 | 1164 | 9.3 | 3502.7 | | 5.4 |
| 328 | 26.2 | 50 | 691.7 | 15.7 | 1504.6 | | 7.7 |
| 329 | 71.5 | 102.8 | 1087.2 | 73.7 | 1422.3 | | |
| 330 | 106.3 | 238.7 | 10000 | 241.4 | 5000 | | |
| 331 | 7.4 | 4.7 | 48.8 | 3.2 | 79 | | |
| 332 | 18.2 | 10.9 | 196 | 5.9 | 341.1 | 1.2 | 3.2 |
| 333 | 74.9 | 154.8 | 5767 | 31 | 2126.1 | | 6.8 |
| 334 | 28.9 | 55.6 | 430.1 | 21.8 | 1075.7 | 3.7 | 1.9 |
| 335 | 58 | 164.2 | 10000 | 15.4 | 5000 | | 3 |
| 336 | 513.6 | 203.2 | 5704.4 | 50.5 | 4875.7 | | |
| 337 | 7.4 | 13 | 362.3 | 8.2 | 416.9 | 1.4 | 3.6 |
| 338 | 6.9 | 7 | 108.3 | 4.9 | 68.9 | | |
| 339 | 16.7 | 14.1 | 10000 | 16.4 | 360.6 | | |
| 340 | 20.5 | 19.5 | 881.4 | 19.6 | 2017 | | 8.9 |
| 341 | 73.2 | 112.6 | 10000 | 528.6 | 5000 | | |
| 342 | 99.4 | 132.4 | 10000 | 86.4 | 5000 | | |
| 343 | 31.1 | 44.6 | 841 | 9.4 | 371.8 | | |
| 344 | 13.3 | 7.7 | 88.4 | 3.4 | 46.8 | | |
| 345 | 9.5 | 9.4 | 173.7 | 5.1 | 114.8 | | |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 346 | 21.1 | 14.3 | 1368.2 | 15.4 | 1444.5 | | 14.2 |
| 347 | 25.6 | 38 | 772.1 | 8.2 | 380.3 | | |
| 348 | 11 | 12.1 | 414.1 | 8.2 | 347.8 | | |
| 349 | 22.9 | 29.3 | 2676.1 | 35.8 | 5000 | | |
| 350 | 61.8 | 69.4 | 10000 | 96 | 5000 | | |
| 351 | 75.9 | 66.4 | 2858.5 | 31 | 5000 | | 6.4 |
| 352 | 31.8 | 25.4 | 2913.5 | 11.5 | 5000 | 1.9 | 5.1 |
| 353 | 35.9 | 474.3 | 10000 | 49.5 | 5000 | | 17.2 |
| 354 | 13.6 | 31.6 | 10000 | 8.8 | 5000 | | 13.4 |
| 355 | 45.6 | 158.5 | 10000 | 28.5 | 5000 | 1.5 | 7.2 |
| 356 | 38.6 | 234.4 | 10000 | 27.1 | 5000 | 0.9 | 4.8 |
| 357 | 22.8 | 121.6 | 5049.2 | 17.1 | 5000 | 1.6 | 6.2 |
| 358 | 12.4 | 10 | 237 | 2.9 | 83.2 | | 8.5 |
| 359 | 29.3 | 47.2 | 3372.3 | 21 | 5000 | | 14.4 |
| 360 | 11 | 8.8 | 121.5 | 4.1 | 178.5 | 1.4 | 1.3 |
| 361 | 30 | 33.6 | 907.9 | 8 | 760.3 | 2.9 | 2.3 |
| 362 | 13.8 | 9.7 | 1075.6 | 5.5 | 818.4 | | 7.4 |
| 363 | 4.2 | 1.8 | 22.3 | 3.2 | 35.8 | | |
| 364 | 63.7 | 126.9 | 10000 | 555.8 | 5000 | | |
| 365 | 16.4 | 17.6 | 464.6 | 16.5 | 238.5 | | |
| 366 | 6 | 7.3 | 68.3 | 5.3 | 35.6 | | |
| 367 | 75.5 | 2327.5 | 10000 | 70.4 | 5000 | | |
| 368 | 46.4 | 76.1 | 9630.3 | 34.7 | 5000 | 1.4 | 2.7 |
| 369 | 33.1 | 67.1 | 2475 | 22.4 | 1361.7 | 1.1 | 4.3 |
| 370 | 32.4 | 56 | 1988.9 | 47.3 | 3174.3 | | |
| 371 | 35.9 | 55 | 3438.6 | 82.4 | 5000 | | |
| 372 | 10.5 | 19 | 1131.4 | 52.7 | 4084.4 | | |
| 373 | 40.3 | 55.5 | 1579.6 | 44 | 3356.3 | | |
| 374 | 21.5 | 16.5 | 2661.9 | 20.5 | 5000 | | 3.4 |
| 375 | 26.5 | 43.6 | 1034.7 | 19 | 2017 | | 4 |
| 376 | 39.6 | 33.5 | 2112.3 | 36 | 4494.6 | | |
| 377 | 16.1 | 13 | 187.2 | 16.3 | 425.7 | | |
| 378 | 16.1 | 54 | 4561.1 | 66.3 | 5000 | | |
| 379 | 16.1 | 29.2 | 4213 | 36.5 | 5000 | 2.8 | 1.1 |
| 380 | 36 | 68.1 | 5679.6 | 124.7 | 5000 | | |
| 381 | 19.7 | 28.9 | 1720.3 | 67.3 | 2639.5 | | |
| 382 | 10.8 | 15 | 584.2 | 21 | 338.8 | | |
| 383 | 7.8 | 12.5 | 979.1 | 17.5 | 487.9 | | 9.5 |
| 384 | 64.5 | 100.8 | 2997.6 | 58.3 | 5000 | | |
| 385 | 14.8 | 28.3 | 847.6 | 29.4 | 1952 | 1.3 | 5 |
| 386 | 103.4 | 219.9 | 10000 | 235.5 | 5000 | | |
| 387 | 29.5 | 52.1 | 2199 | 60.8 | 4282.7 | | |
| 388 | 18.6 | 40.7 | 1804.6 | 28.1 | 1697.2 | 3.2 | 1.8 |
| 389 | 14.8 | 20.4 | 276.6 | 31.1 | 685.5 | | |
| 390 | 35.1 | 68.1 | 2212.5 | 30.2 | 1251.3 | 1.3 | 1.8 |
| 391 | 21 | 23.9 | 368.1 | 19.8 | 238.4 | | |
| 392 | 22.5 | 9.8 | 1477.1 | 82 | 5000 | | |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 393 | 8.6 | 13.4 | 714.5 | 15.4 | 5000 | 1.8 | 2.2 |
| 394 | 14.1 | 11.4 | 251.9 | 10.7 | 5000 | 2.6 | 1.8 |
| 395 | 57.5 | 87.5 | 10000 | 138.9 | 5000 | | |
| 396 | 33 | 59.3 | 4061.9 | 158.2 | 5000 | | |
| 397 | 8.9 | 9.7 | 1122.2 | 49.2 | 5000 | | |
| 398 | 23 | 15.4 | 736.4 | 74 | 5000 | | |
| 399 | 1.7 | 1.9 | 177 | 19 | 461.4 | | |
| 400 | 5.1 | 16 | 3244.7 | 45.6 | 5000 | | |
| 401 | 5.5 | 9.2 | 2717.3 | 30 | 5000 | 1.5 | 5.5 |
| 402 | 17.7 | 38.9 | 4941.4 | 85.4 | 5000 | 1.4 | 3.1 |
| 403 | 25.5 | 61.3 | 1289.3 | 13.4 | 5000 | 2 | 4 |
| 404 | 20.9 | 7.2 | 104.2 | 11.5 | 5000 | 1.2 | 5.2 |
| 405 | 20.4 | 19.5 | 1635.4 | 17.2 | 4550.2 | | 13.7 |
| 406 | 11.7 | 8.7 | 335.8 | 9.3 | 737.4 | 0.9 | 4.3 |
| 407 | 24.4 | 38 | 1508.5 | 20.4 | 5000 | | 16 |
| 408 | 30.5 | 32 | 498.2 | 23.7 | 5000 | 1.1 | 2.2 |
| 409 | 48 | 43.1 | 1969.2 | 34.6 | 5000 | 1.3 | 4.9 |
| 410 | 128.7 | 120.1 | 3665.4 | 82.7 | 5000 | | |
| 411 | 51 | 44.9 | 597.5 | 35.2 | 1442.2 | | |
| 412 | 59.5 | 206 | 10000 | 29.2 | 5000 | 1.6 | 3 |
| 413 | 28 | 78.6 | 2223.1 | 24.6 | 5000 | 1 | 2 |
| 414 | 54.2 | 30.1 | 866.1 | 57.6 | 5000 | | |
| 415 | 19.5 | 9.8 | 246.6 | 32 | 5000 | 1 | 1.8 |
| 416 | 40.1 | 79.5 | 2713.4 | 36.6 | 5000 | 0.9 | 2 |
| 417 | 50.8 | 214.7 | 10000 | 51.6 | 5000 | | |
| 418 | 33.8 | 119.2 | 5596.3 | 33.6 | 5000 | 1.3 | 3.6 |
| 419 | 26.8 | 42.3 | 1043.9 | 21.5 | 5000 | 0.8 | 2.2 |
| 420 | 49.9 | 288.7 | 10000 | 33.8 | 5000 | | 2.5 |
| 421 | 45.9 | 217.3 | 10000 | 94.3 | 5000 | | |
| 422 | 38.2 | 157.1 | 4006.6 | 51.7 | 5000 | | |
| 423 | 27.9 | 125.3 | 2547.4 | 70.8 | 5000 | | |
| 424 | 76.4 | 404.9 | 10000 | 44.8 | 5000 | | |
| 425 | 152.7 | 211.6 | 10000 | 50.5 | 5000 | | |
| 426 | 48.6 | 183.4 | 10000 | 33.2 | 5000 | 0.7 | 2 |
| 427 | 83.4 | 104.3 | 2993 | 56.4 | 5000 | | |
| 428 | 61.9 | 62.4 | 1477.1 | 24.7 | 954.5 | | |
| 429 | 32 | 28.4 | 520.2 | 13.8 | 447.2 | | |
| 430 | 36.1 | 307.5 | 10000 | 38.2 | 5000 | 1.7 | 3.1 |
| 431 | 46.7 | 44.9 | 712.4 | 13.1 | 393.4 | | |
| 432 | 25.9 | 37 | 210.1 | 15.2 | 281.4 | | |
| 433 | 40.4 | 101.4 | 4830.2 | 9.4 | 2893.3 | 1.1 | 3.8 |
| 434 | 11.6 | 20.8 | 1233.4 | 9.8 | 3488.2 | | 13.6 |
| 435 | 78.2 | 314.5 | 587.1 | 16 | 1139.7 | 1.5 | 2 |
| 436 | 65.8 | 36.3 | 1921.2 | 458.9 | 5000 | | |
| 437 | 51.3 | 148.3 | 9730.9 | 18.6 | 4912.9 | | 9.3 |
| 438 | 33.4 | 351.7 | 10000 | 9.8 | 5000 | 1 | 4.1 |
| 439 | 240.5 | 147.5 | 10000 | 933.1 | 5000 | | |

| 實例編號 | 分析1 $IC_{50}$ (nM) | 分析2 $IC_{50}$ (nM) | 分析3 $IC_{50}$ (nM) | 分析4 $IC_{50}$ (nM) | 分析5 $IC_{50}$ (nM) | 分析6 Pe比率 | 分析7 Pe比率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 440 | 61.5 | 189.4 | 10000 | 42.8 | 5000 | | |
| 441 | 62 | 31.1 | 681.6 | 17.8 | 770 | | 7.3 |
| 442 | 52.3 | 463.7 | 10000 | 29.7 | 5000 | 1 | 1.9 |
| 443 | 67.5 | 90.6 | 4153 | 25.5 | 2822.3 | | 10 |
| 444 | 10.1 | 12 | 378.9 | 5.9 | 352.3 | | 9 |
| 445 | 8.9 | 4.7 | 33.6 | 5.7 | 60.1 | | |
| 446 | 75.7 | 2557.3 | 10000 | 28 | 5000 | | 19.4 |
| 447 | 12.6 | 29.2 | 10000 | 17.5 | 5000 | | 20.3 |
| 448 | 238.5 | 369.8 | 10000 | 87.6 | 3445 | | |
| 449 | 32.1 | 91.9 | 7512.5 | 56.2 | 5000 | | |
| 450 | 52 | 67.3 | 479.6 | 9.8 | 1160.8 | 2.5 | 3.2 |
| 451 | 81.5 | 106.5 | 6262.1 | 49.3 | 3337.1 | | |
| 452 | 28.8 | 452.3 | 1055.2 | 12.8 | 5000 | | 6.2 |
| 453 | 159.2 | 146.8 | 10000 | 56.3 | 5000 | | |
| 454 | 33.9 | 35.6 | 1183.6 | 14.1 | 679.8 | 0.8 | 0.6 |
| 455 | 11.6 | 4.1 | 87.3 | 4.8 | 193 | | 9.6 |
| 456 | 174 | 710.9 | 10000 | 252.7 | 5000 | | |

【0945】本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中。一般熟習此項技術者將顯而易見，可在不脫離所附申請專利範圍之精神或範疇的情況下對其作出某些改變及修改。

【序列表】

<110> 美商亞雷生物製藥股份有限公司(Array BioPharma Inc.)

<120> HER2突變抑制劑

<130> PC072760A

<150> 63/350,495
<151> 2022-06-09

<150> 63/294,590
<151> 2021-12-29

<150> 63/215,435
<151> 2021-06-26

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 604
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 1

```
Met Ala His His His His His His His His Gly Gly Gly Gly Gly Leu
1               5                  10                  15

Val Pro Arg Gly Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met
            20                  25                  30

Arg Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser
        35                  40                  45

Gly Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu
    50                  55                  60

Leu Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr
```

65 70 75 80

Lys Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala
85 90 95

Ile Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile
100 105 110

Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser
115 120 125

Pro Tyr Val Ser Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln
130 135 140

Leu Val Thr Gln Leu Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg
145 150 155 160

Glu Asn Arg Gly Arg Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met
165 170 175

Gln Ile Ala Lys Gly Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His
180 185 190

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val
195 200 205

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr
210 215 220

Glu Tyr His Ala Asp Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu
225 230 235 240

Glu Ser Ile Leu Arg Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
245 250 255

Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr
260 265 270

Asp Gly Ile Pro Ala Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu
275 280 285

Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met
290 295 300

Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu
305 310 315 320

Leu Val Ser Glu Phe Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val
325 330 335

Val Ile Gln Asn Glu Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr
340 345 350

Phe Tyr Arg Ser Leu Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp
355 360 365

Ala Glu Glu Tyr Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro
370 375 380

Ala Pro Gly Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser
385 390 395 400

Thr Arg Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu
405 410 415

Glu Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser
420 425 430

Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu Gln
435 440 445

Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser Glu Asp
450 455 460

Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val Ala Pro Leu

465 470 475 480

Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro Asp Val Arg Pro
485 490 495

Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro Ala Ala Arg Pro Ala
500 505 510

Gly Ala Thr Leu Glu Arg Ala Lys Thr Leu Ser Pro Gly Lys Asn Gly
515 520 525

Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu
530 535 540

Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro
545 550 555 560

Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro
565 570 575

Pro Glu Arg Gly Ala Pro Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala
580 585 590

Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
595 600

<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

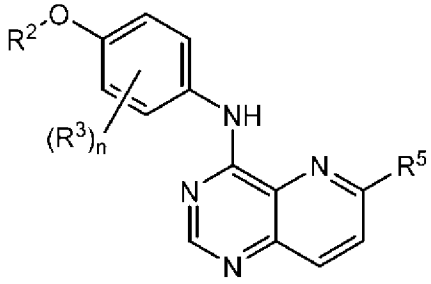
<400> 2

Tyr Val Met Ala
1

# 【發明申請專利範圍】

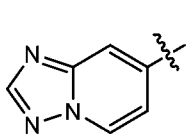
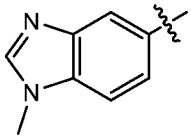
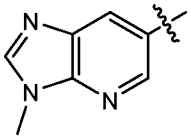
【請求項1】

一種式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



(III)

其中：

$R^2$係選自由以下組成之群：  、  及  ；

各$R^3$獨立地選自鹵素及甲基；

$R^5$為含有1至3個選自由N、O及S組成之群之雜原子的4至9員雜環，其中該雜環經$R^6$取代，且其中該雜環可視情況經1或2個獨立地選自以下之基團取代：甲基、乙基、異丙基、三級丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、乙炔基、環丙基及環丁基；

$R^6$係選自由以下組成之群：1-丙-2-烯-1-酮、1-(2-氟丙-2-烯-1-酮)、1-(2-甲基丙-2-烯-1-酮)及1-丁-2-炔-1-酮；

n為1或2。

【請求項2】

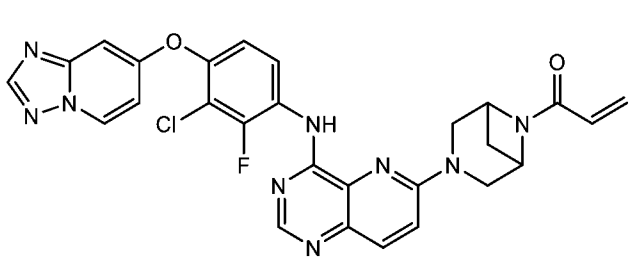
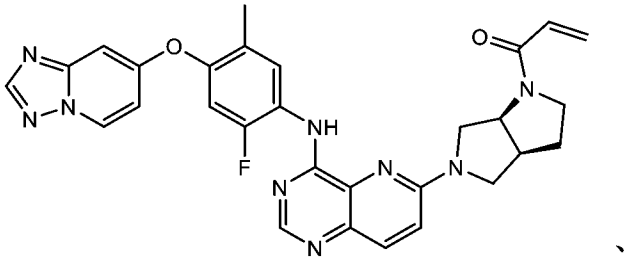
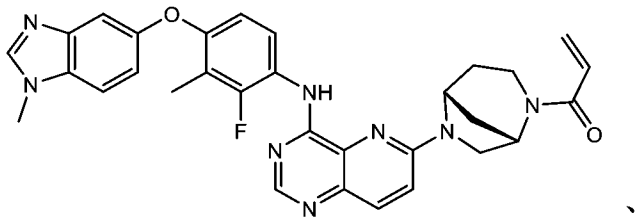
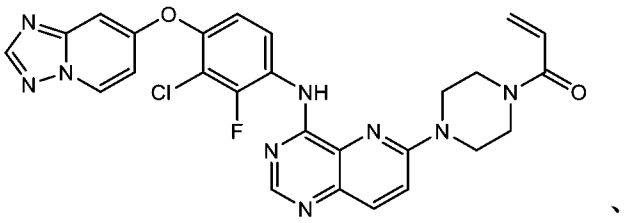
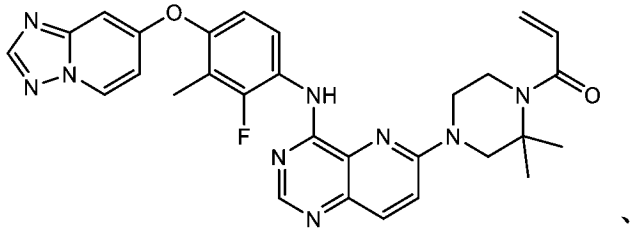
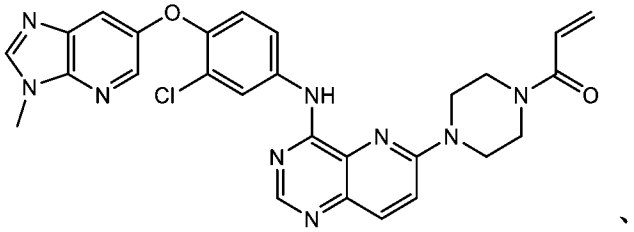
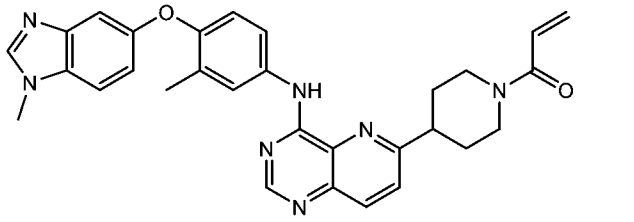
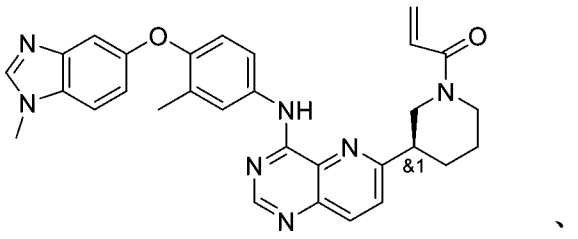
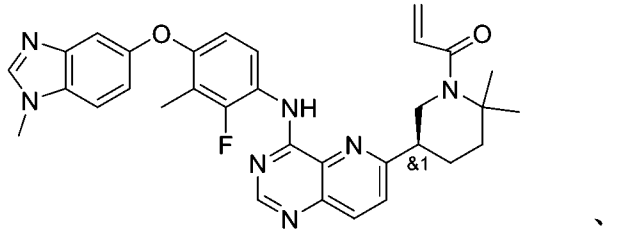
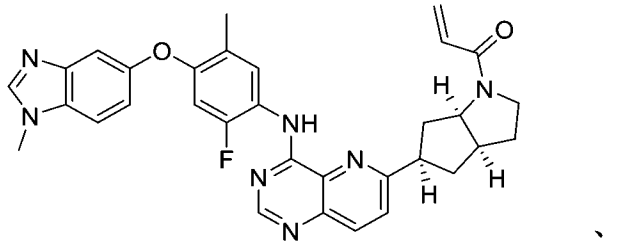
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^5$為含有1或2個氮雜原子之6員單環雜環，其中該雜環經由環氮原子連接，其中該雜環經$R^6$取代，且其中該雜環可視情況經1或2個甲基取代。

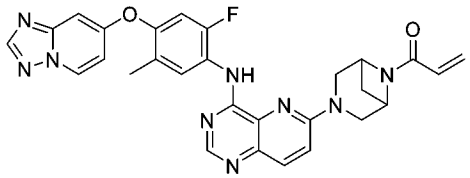
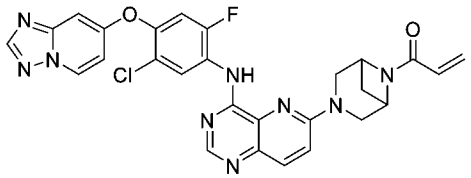
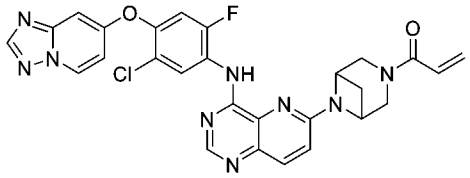
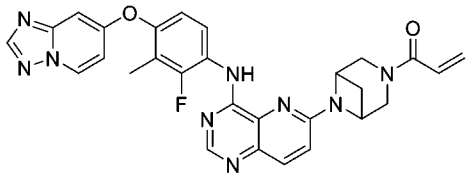
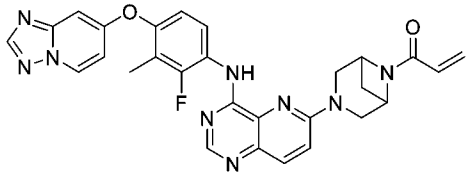
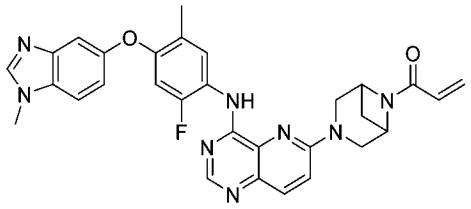
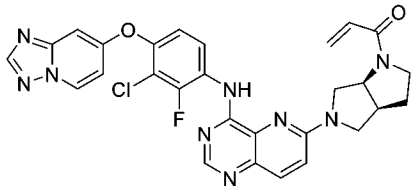
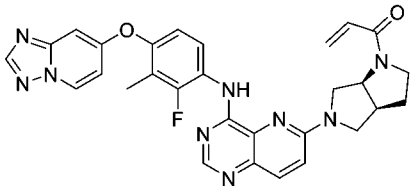
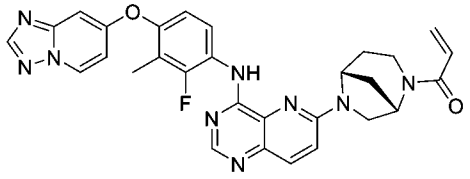
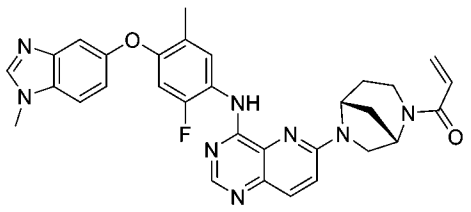
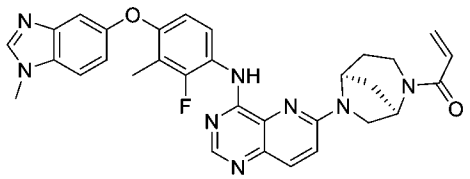
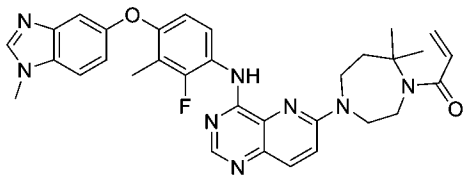
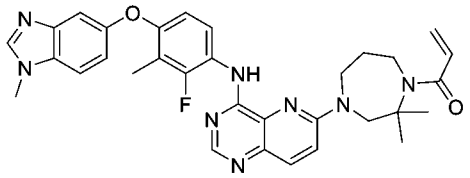
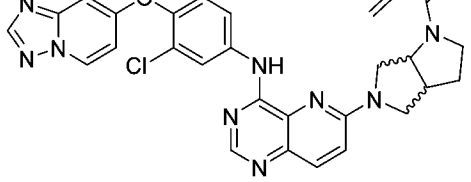
【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$R^6$為1-丙-2-烯-1-酮。

【請求項4】

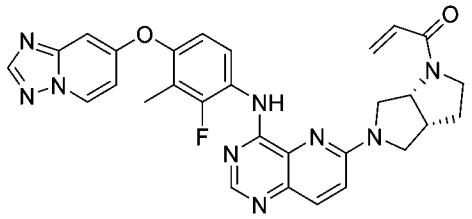
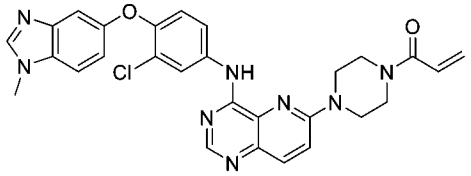
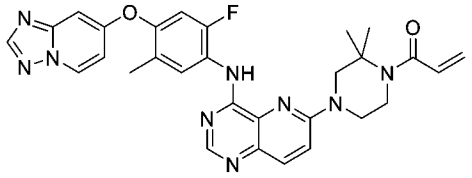
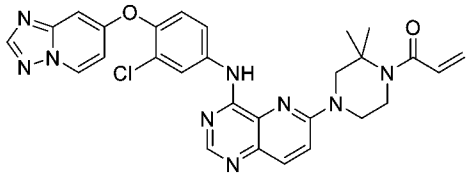
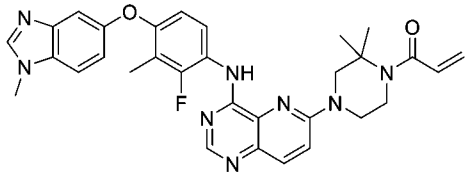
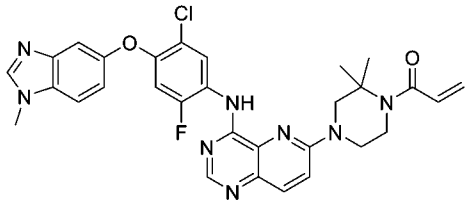
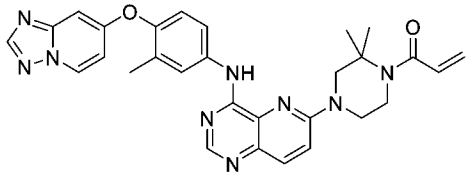
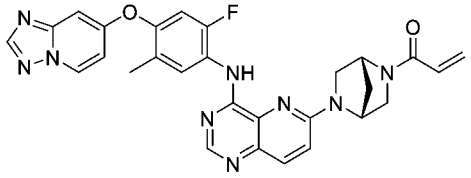
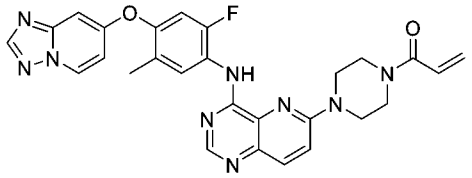
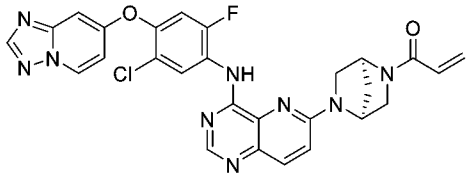
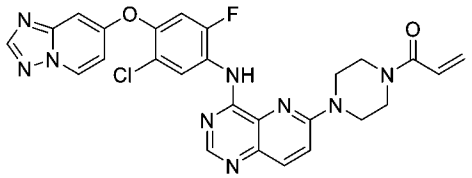
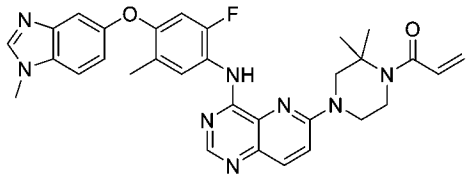
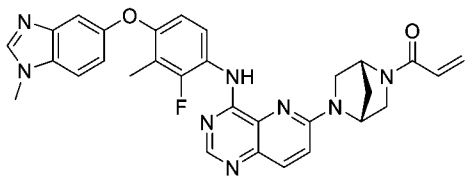
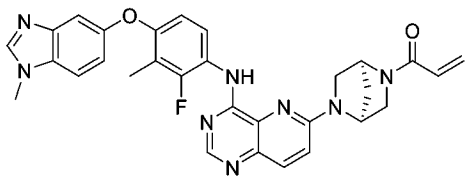
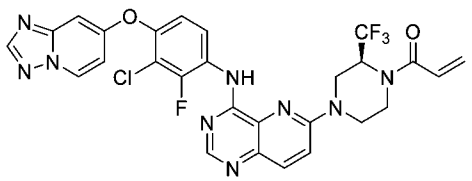
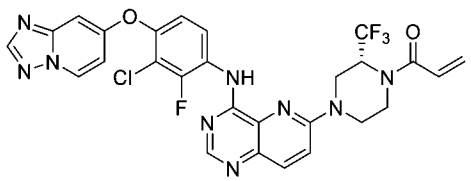
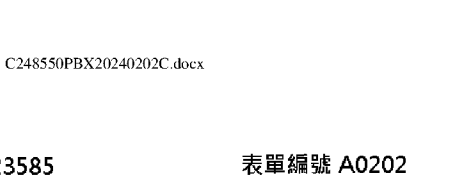
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自由以下組成之群：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

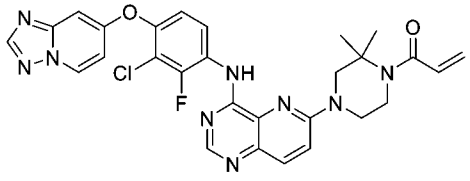
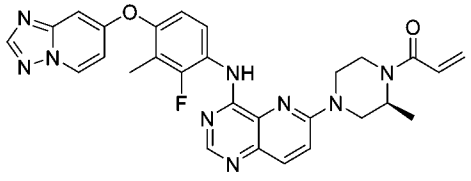
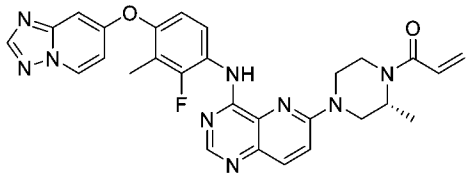
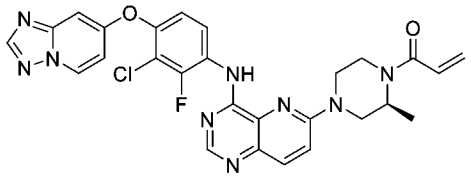
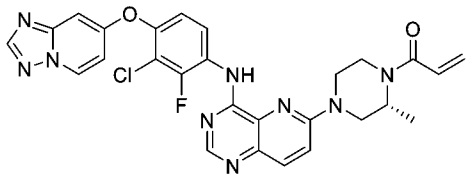
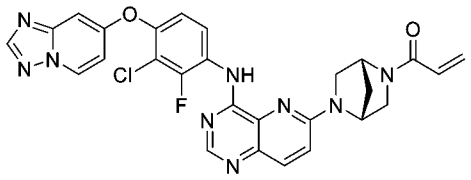
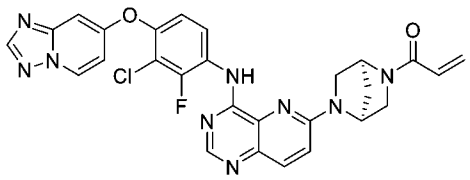
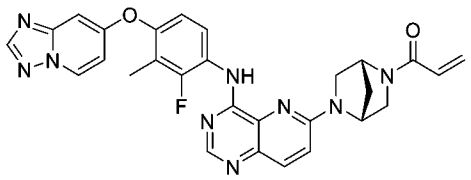
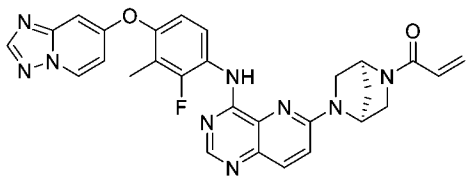
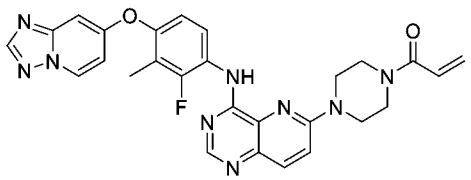
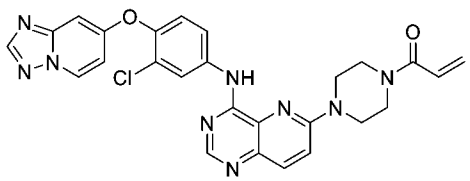
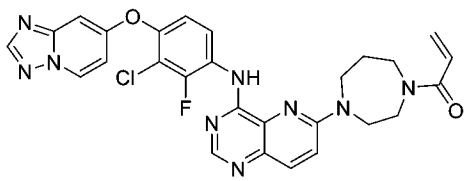
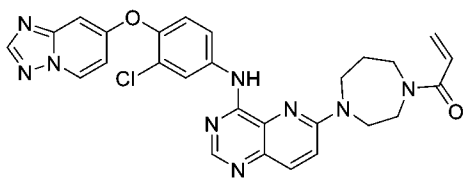
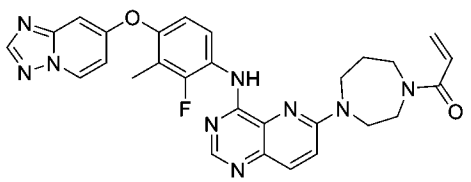
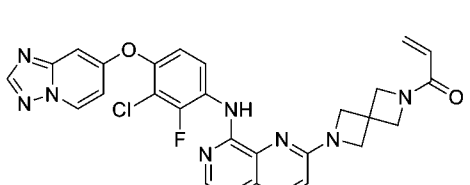
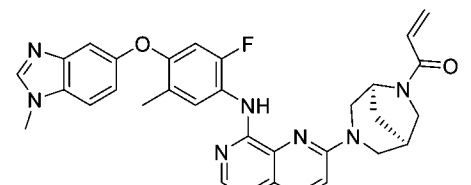

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

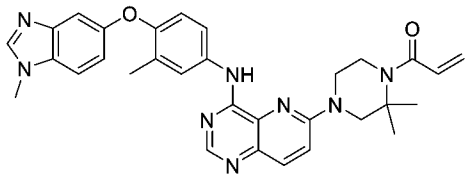
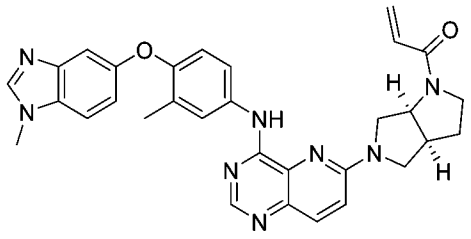
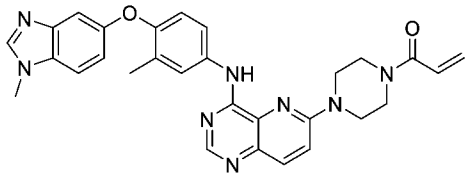
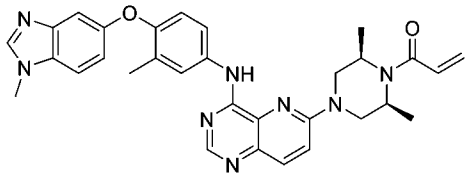
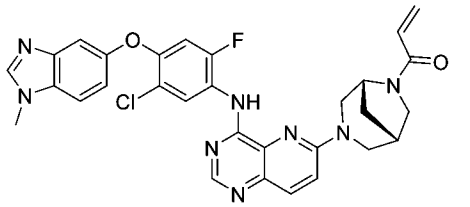
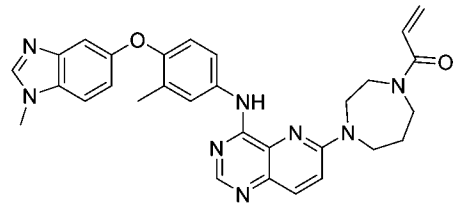
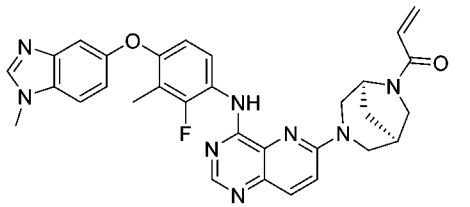
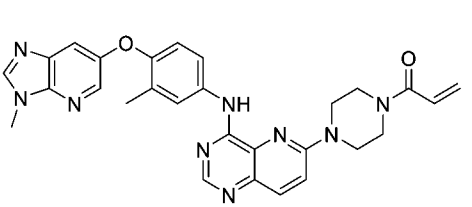
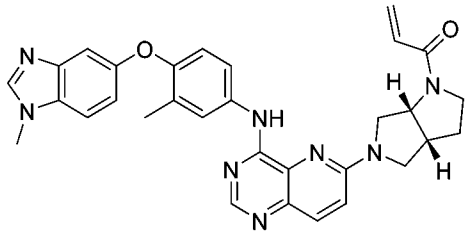
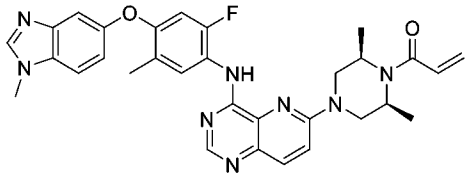
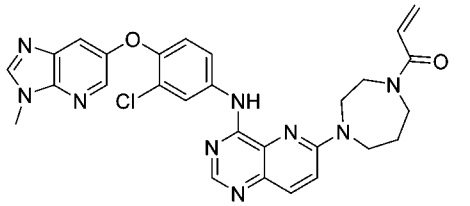
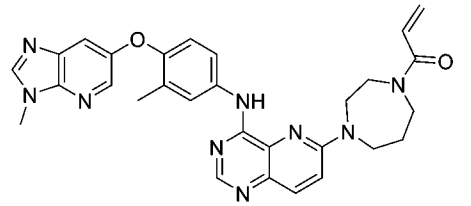
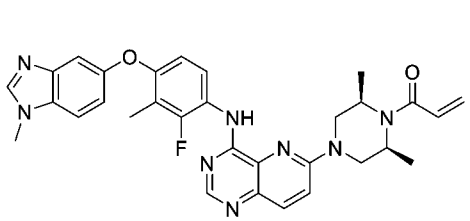

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

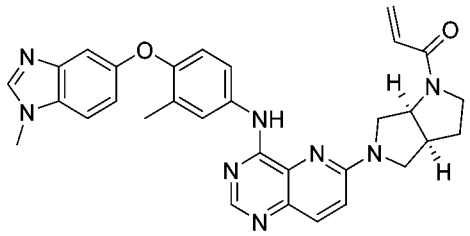
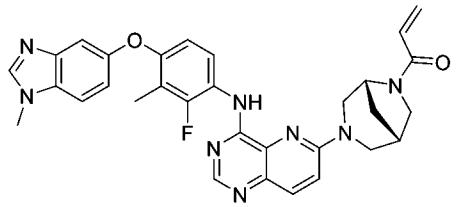
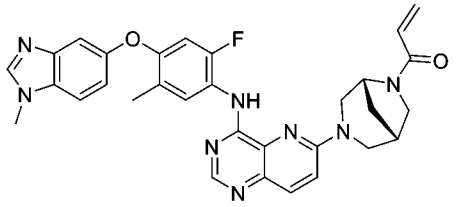
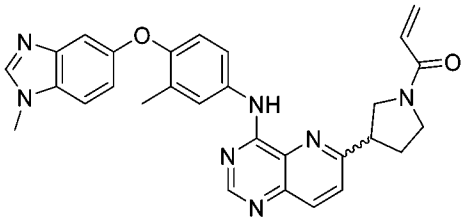
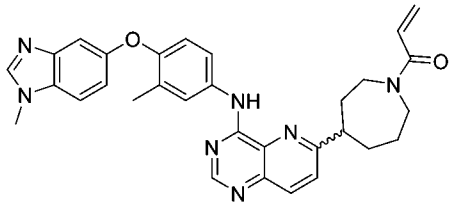
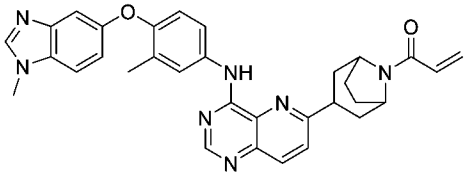
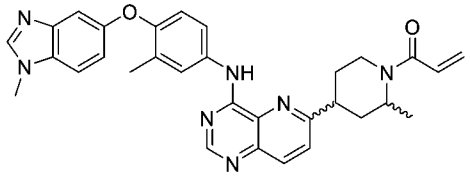
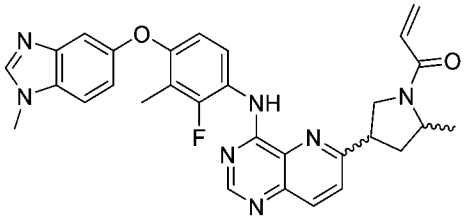
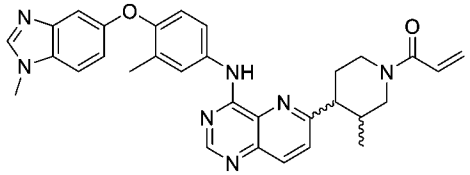
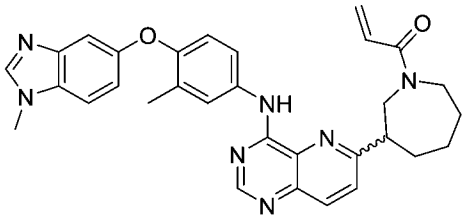
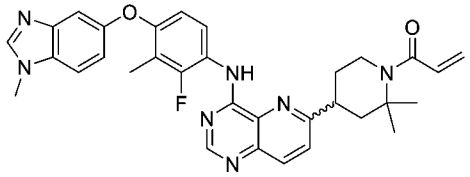
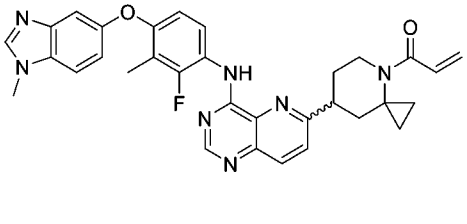
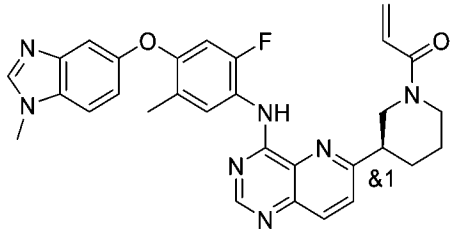
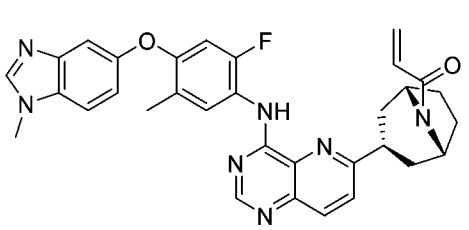
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

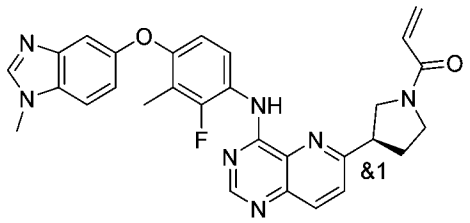
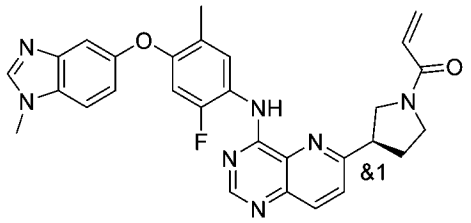
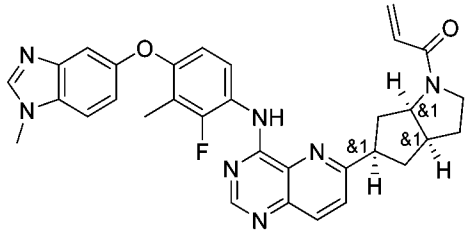
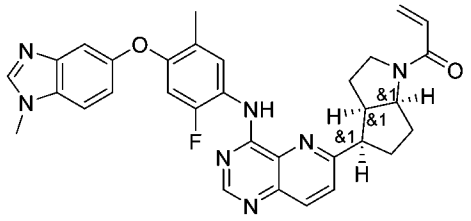
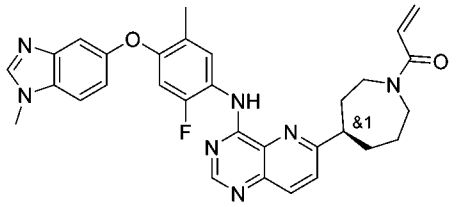
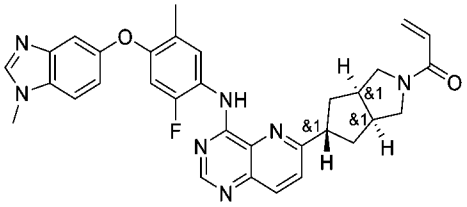
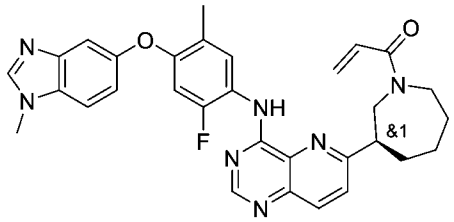
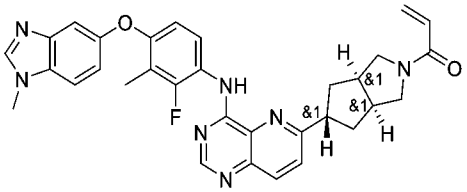
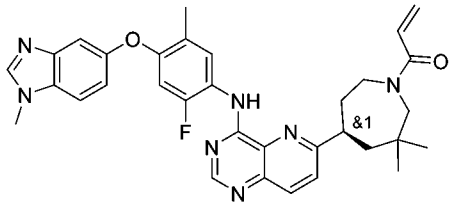
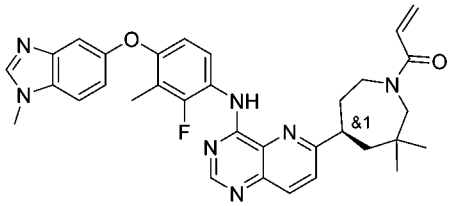
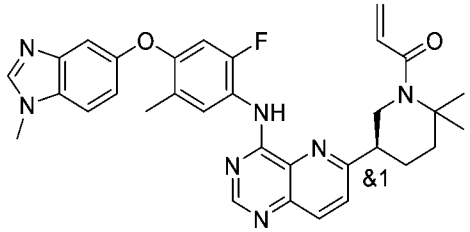
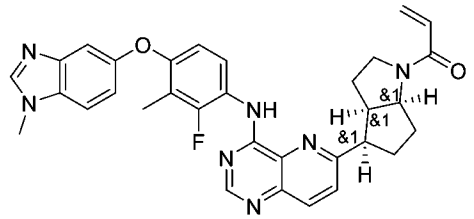
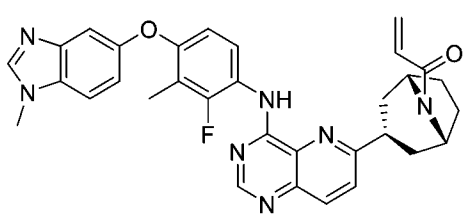
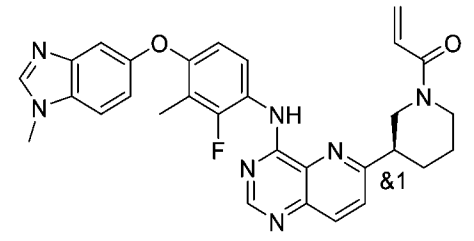
、

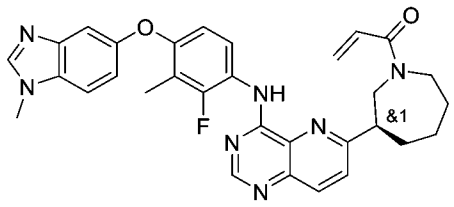
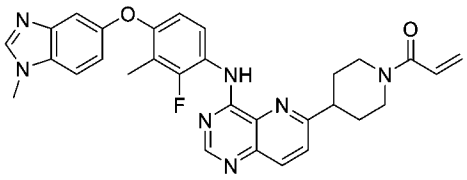
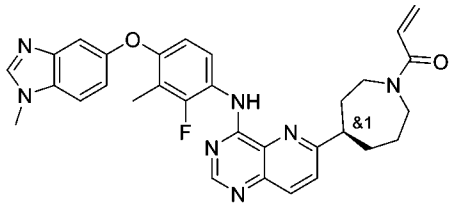
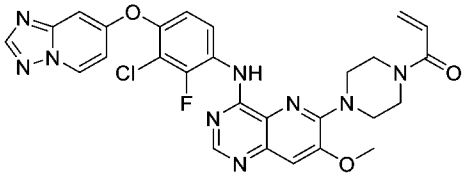
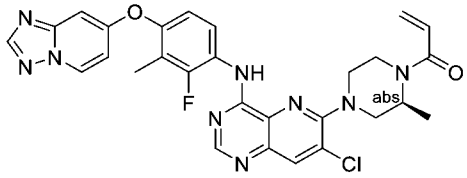
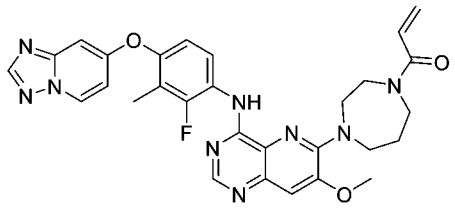
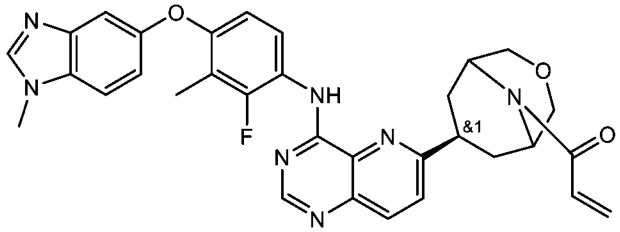
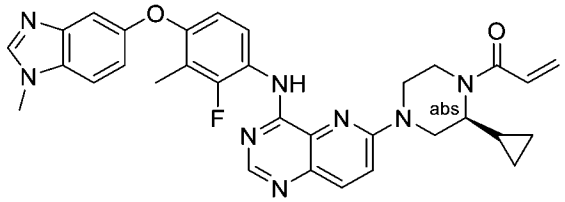
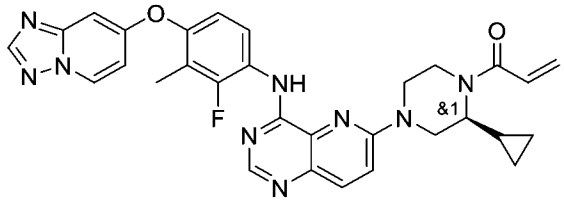
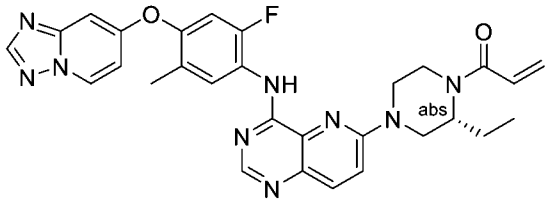
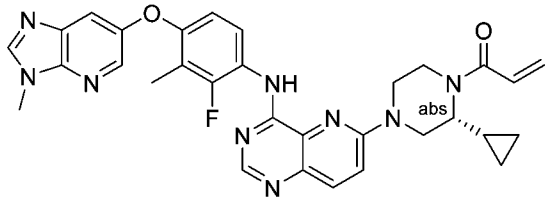
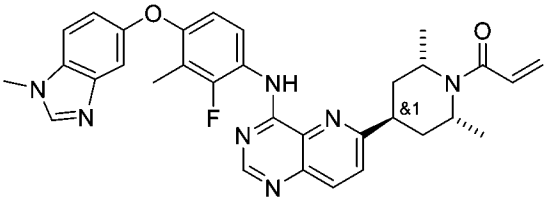
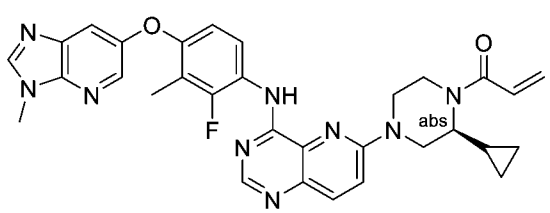

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


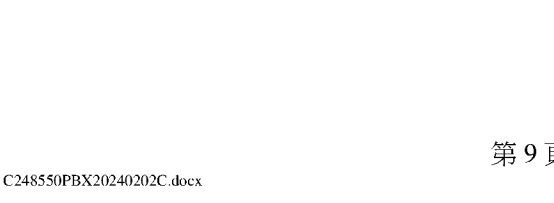
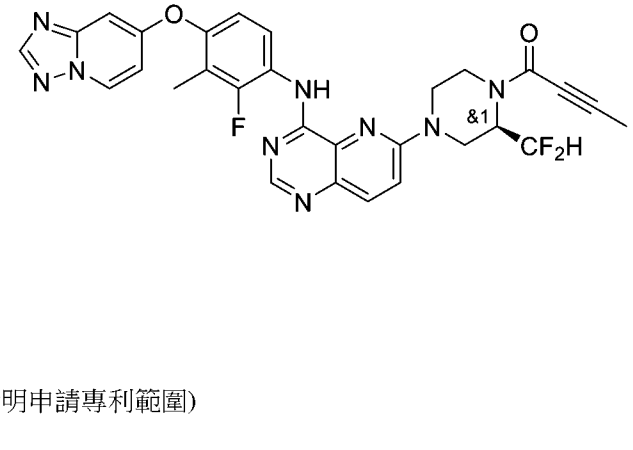

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

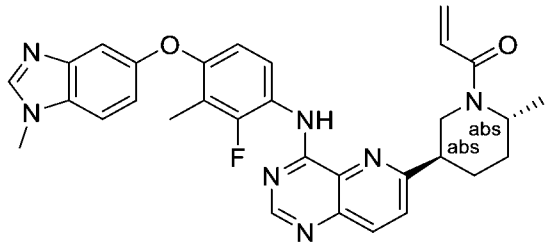
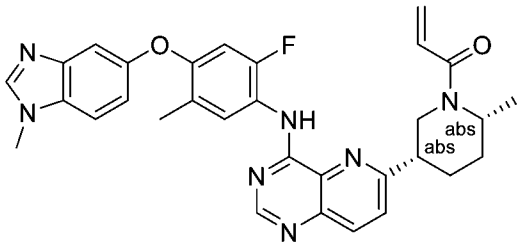
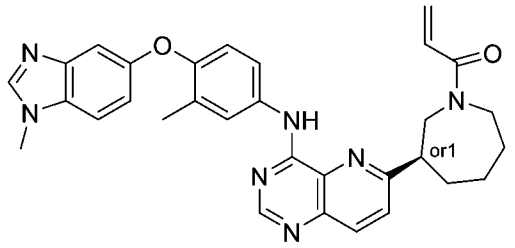
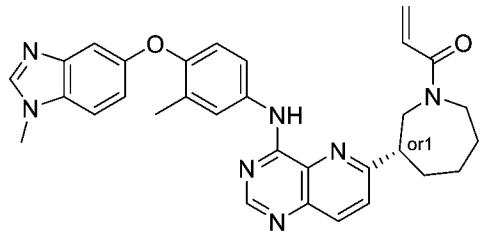
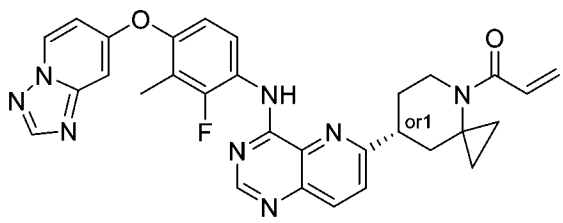
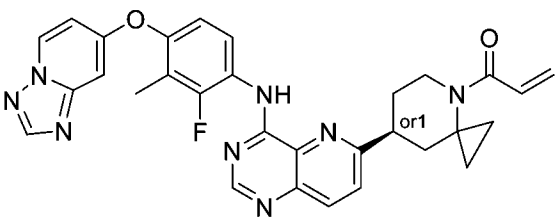
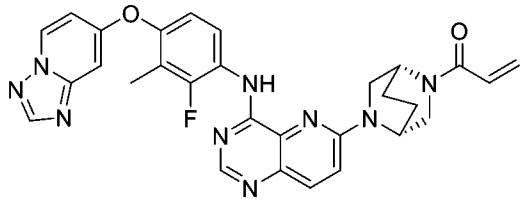
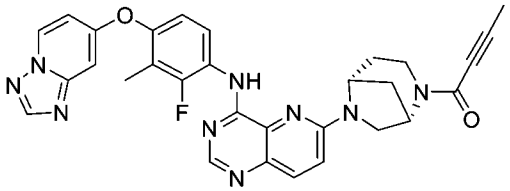
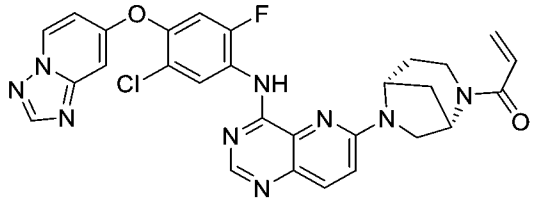
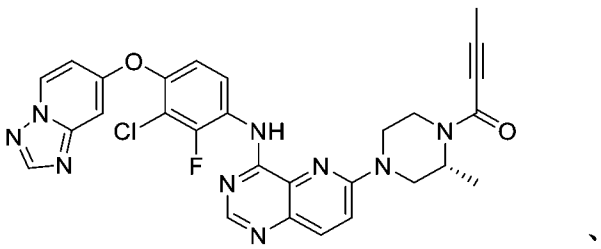
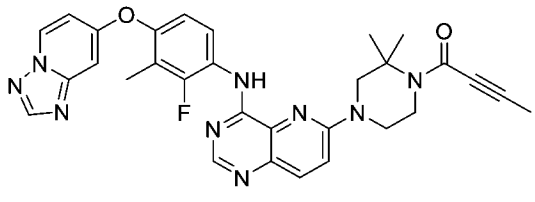
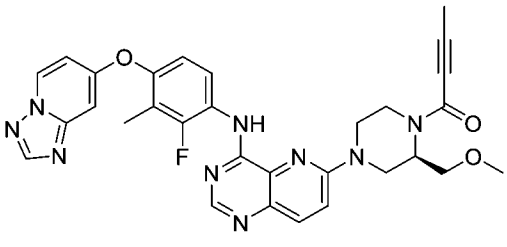
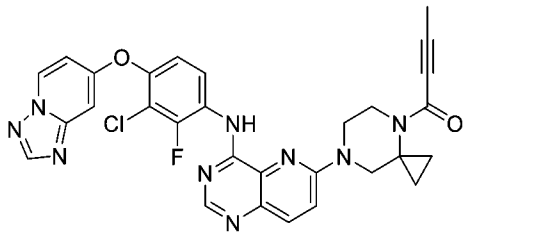
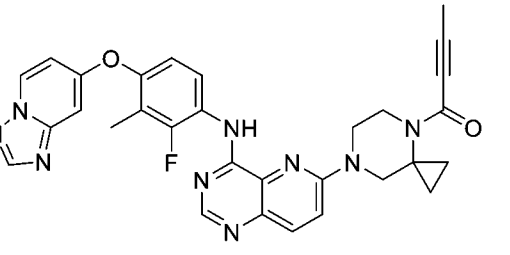
、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

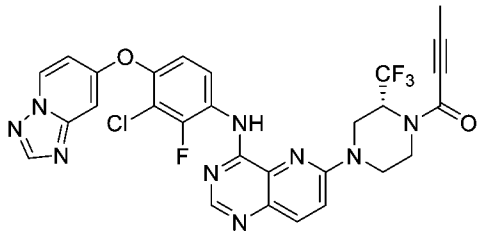
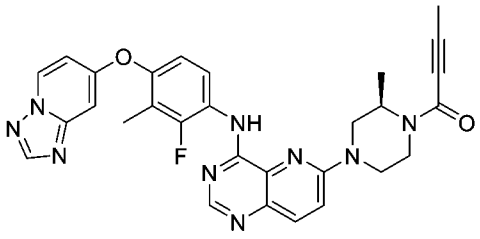
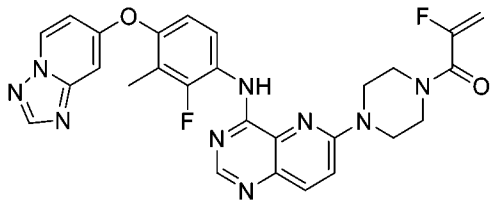
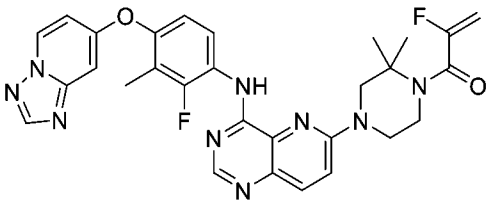
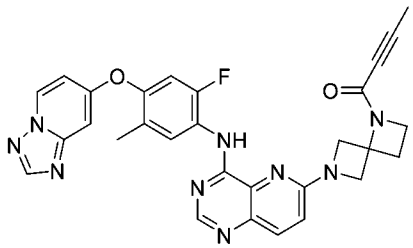
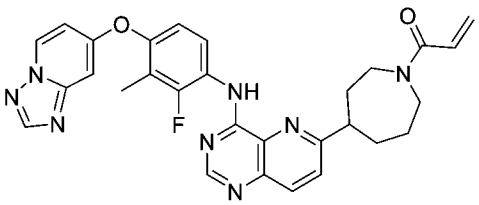
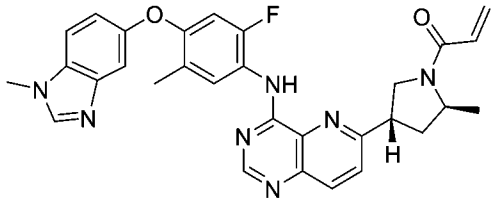
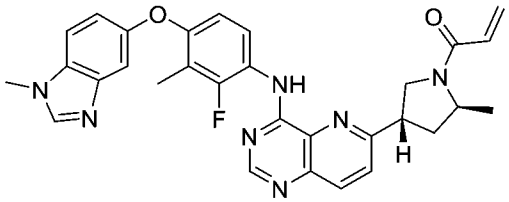
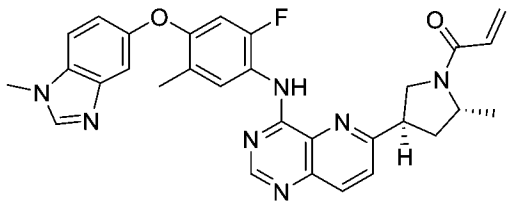
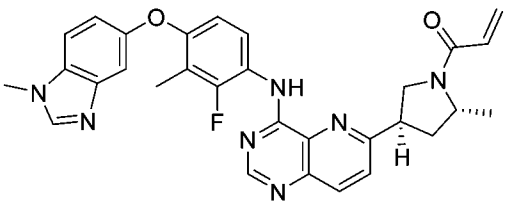
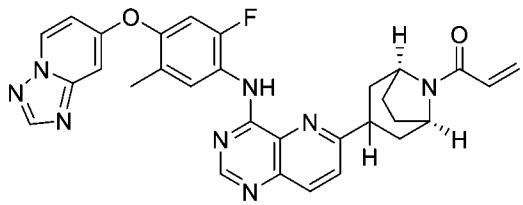
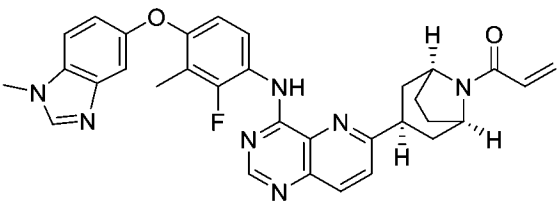
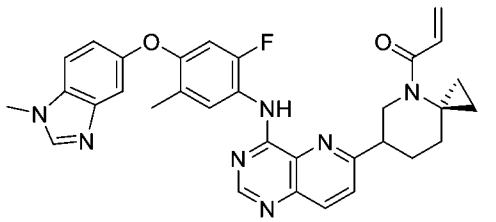
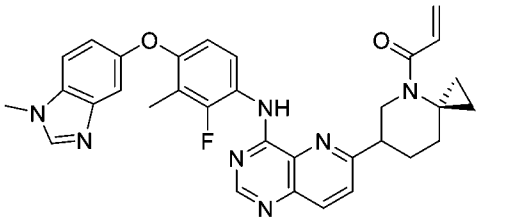

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

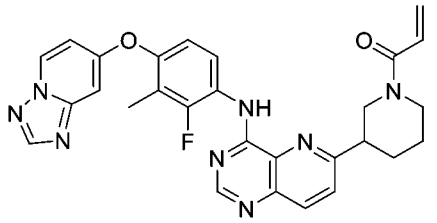
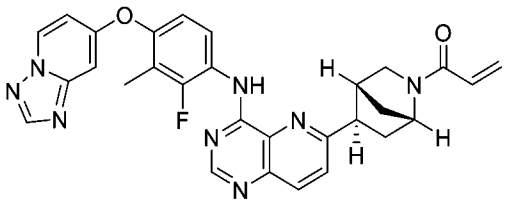
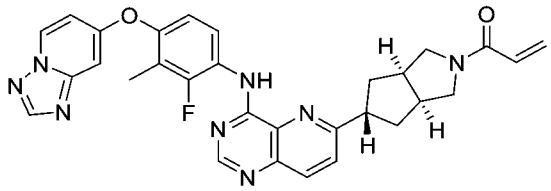
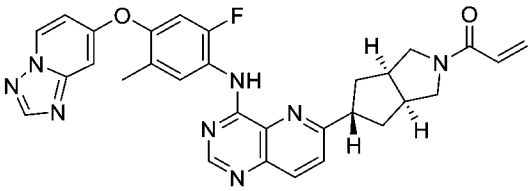
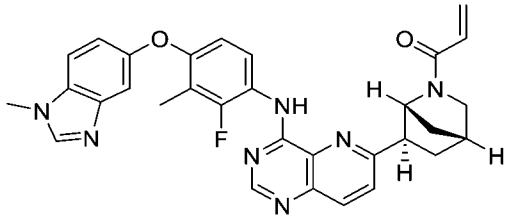
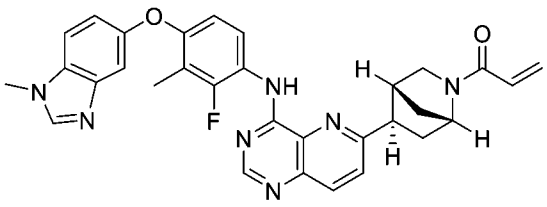
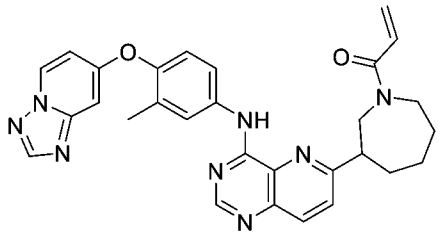
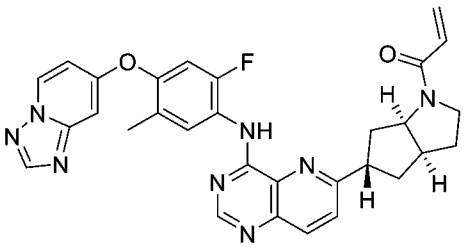
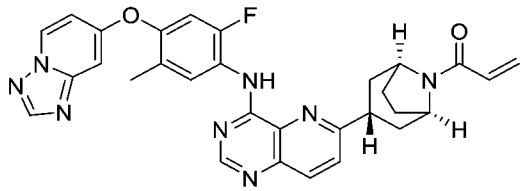
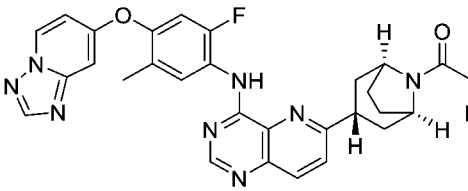
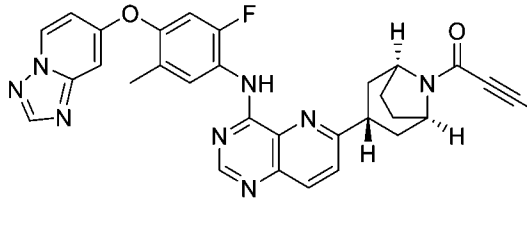
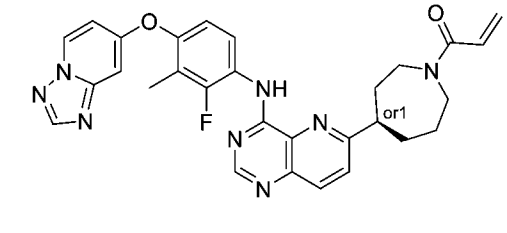
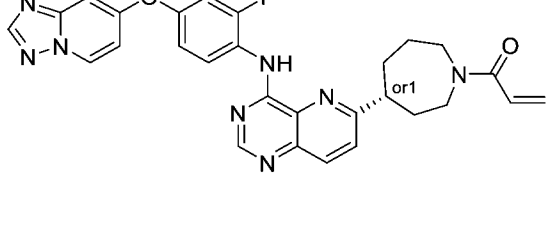
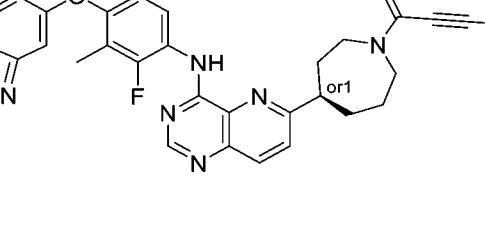
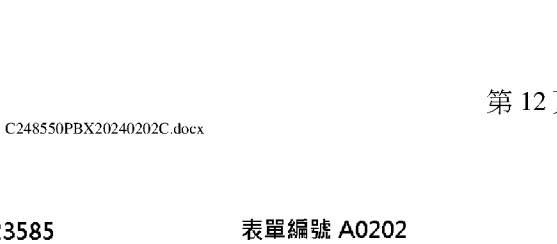
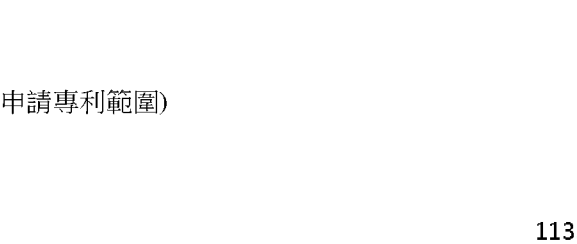
、

、

、

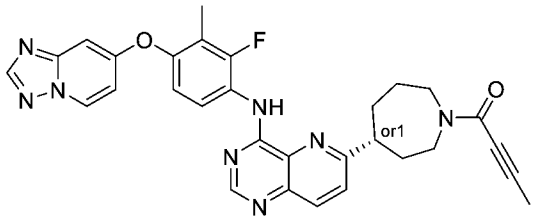
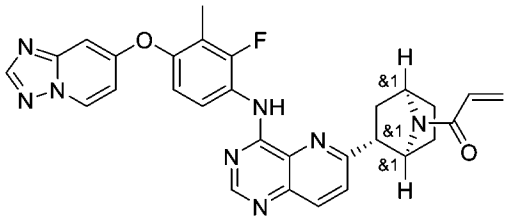
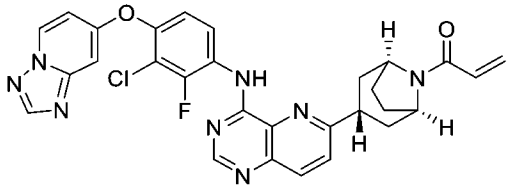
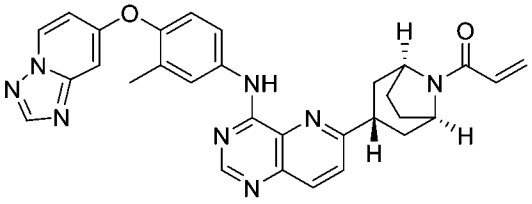
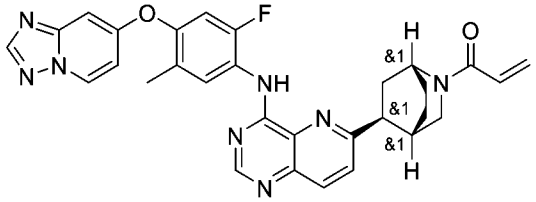
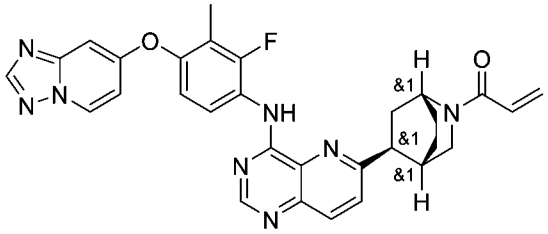
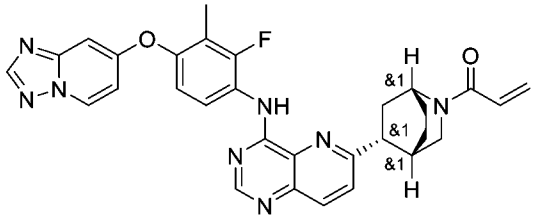
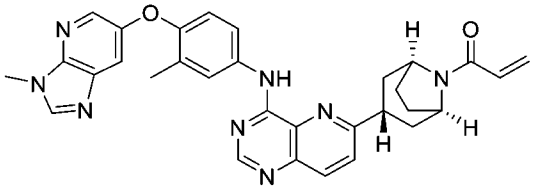
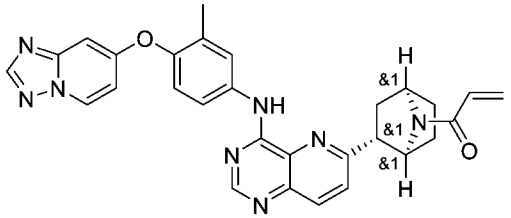
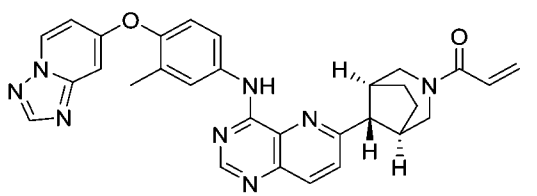
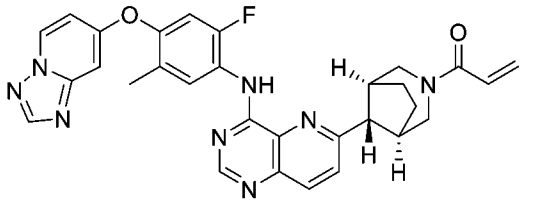
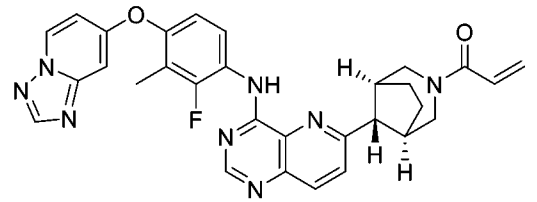
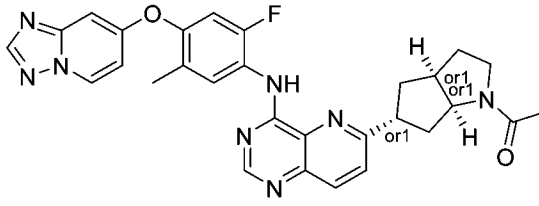
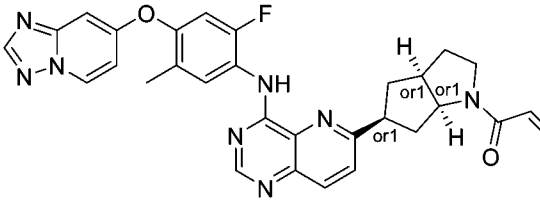

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

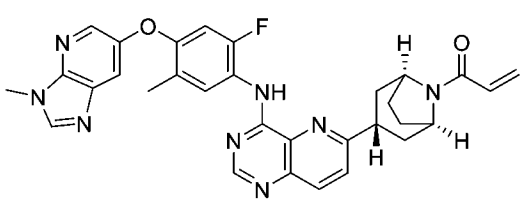
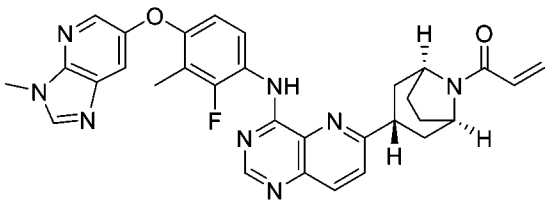
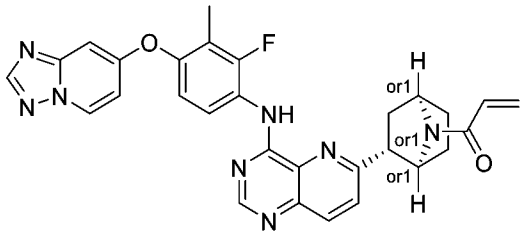
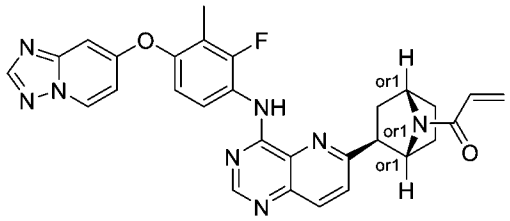
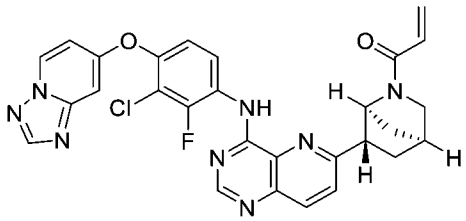
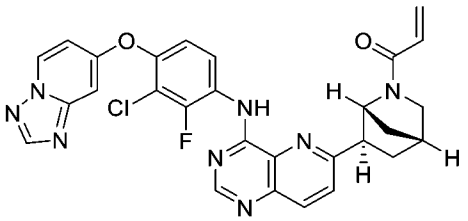
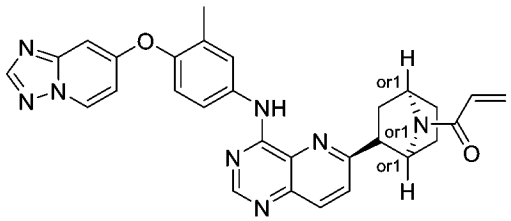
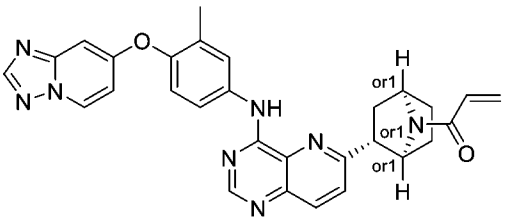
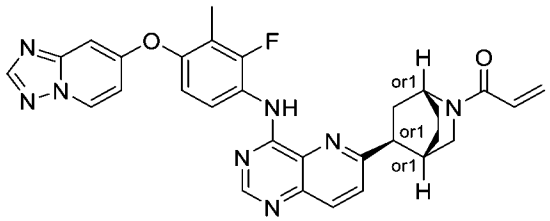
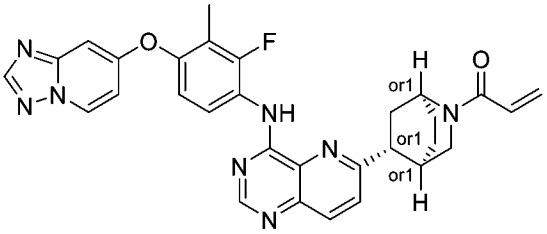
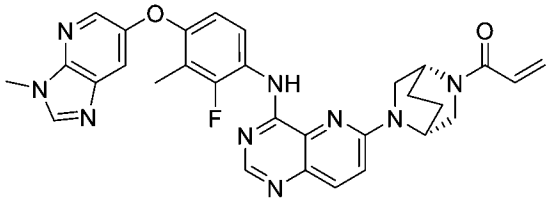
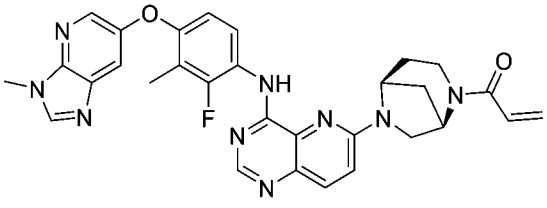
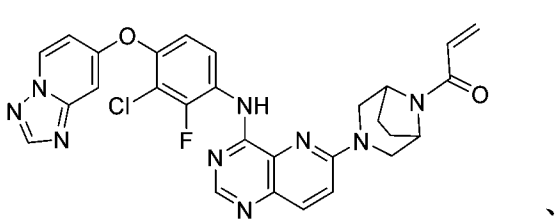
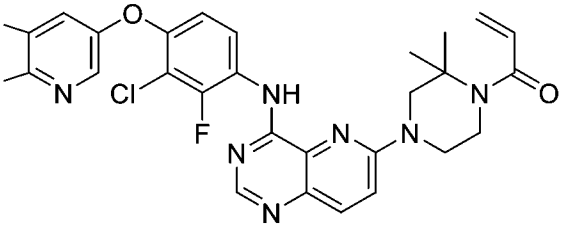
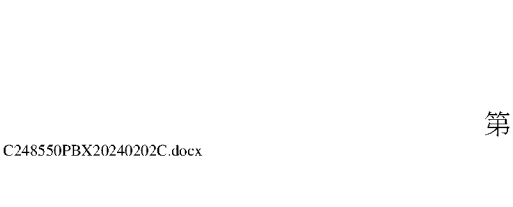

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

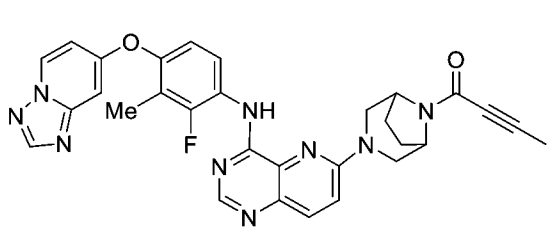

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

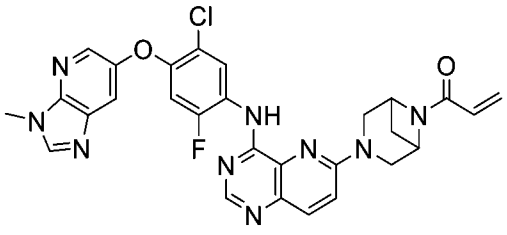
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

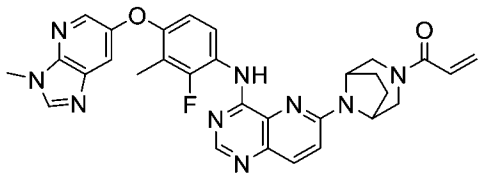
、



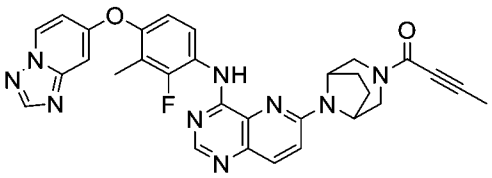
、



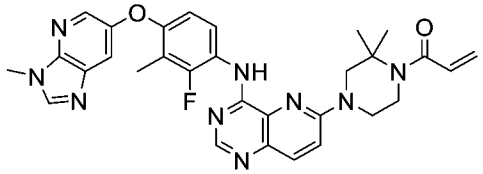
、



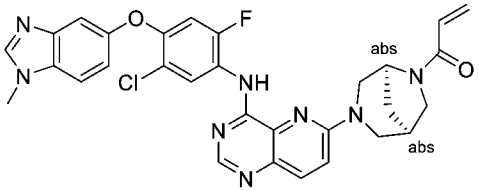
、



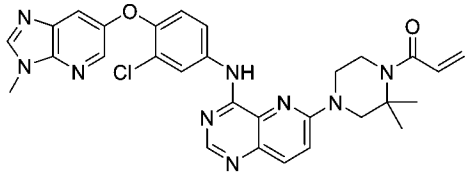
、



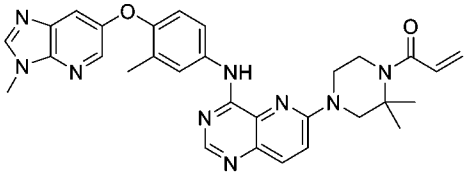
、



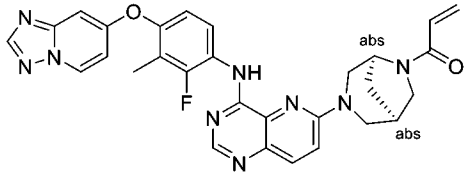
、



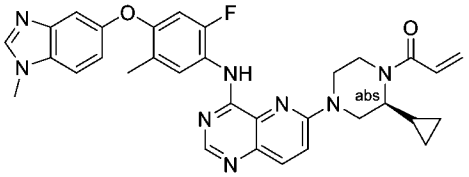
、



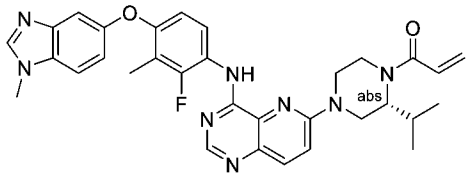
、



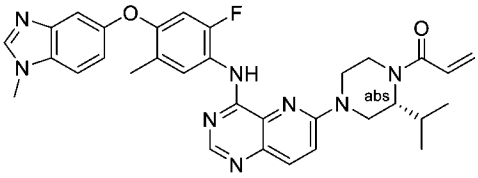
、



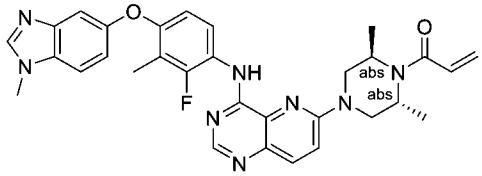
、



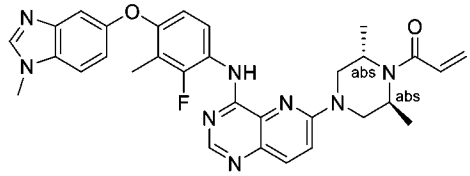
、



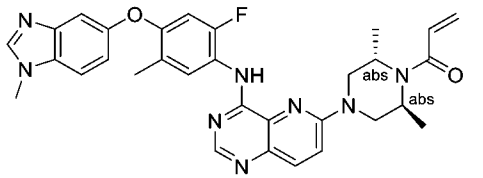
、



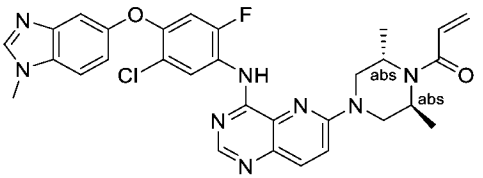
、



、



、



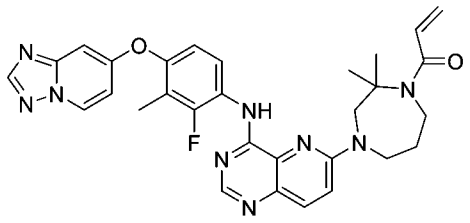
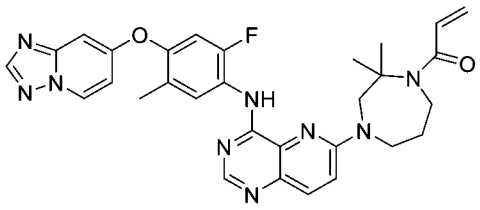
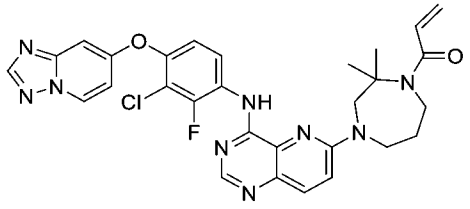
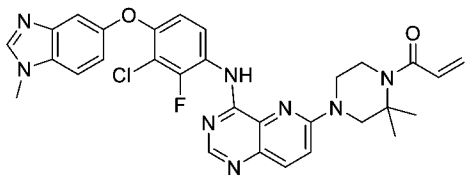
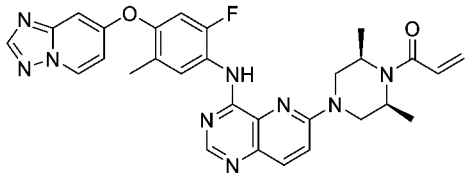
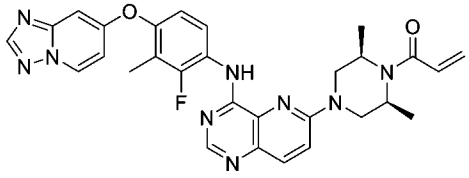
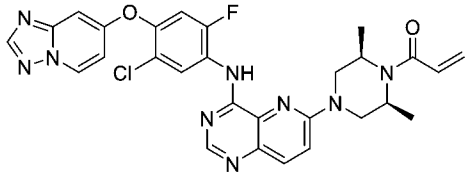
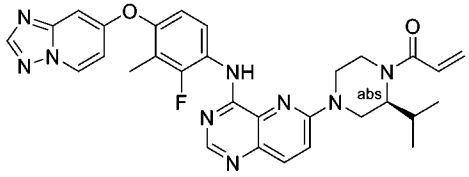
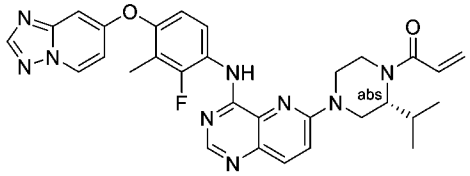
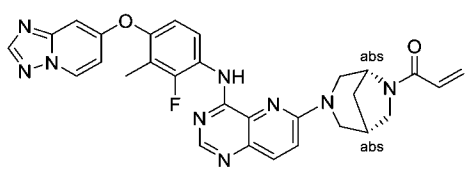
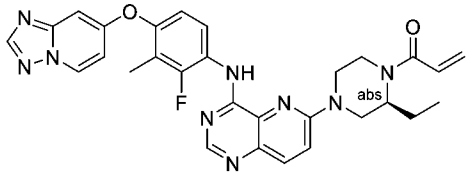
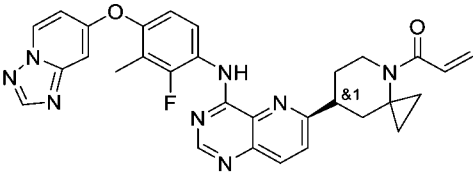
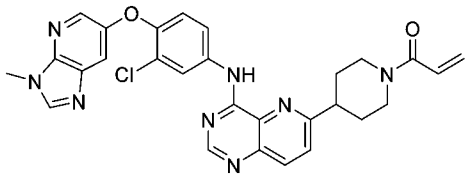
、



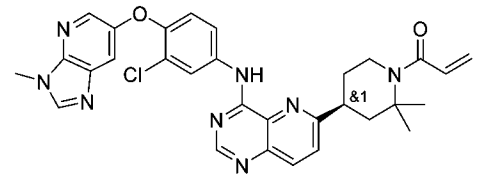
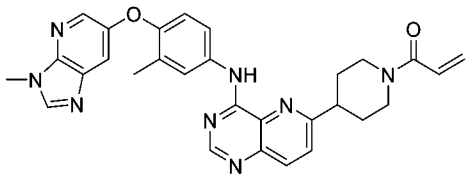
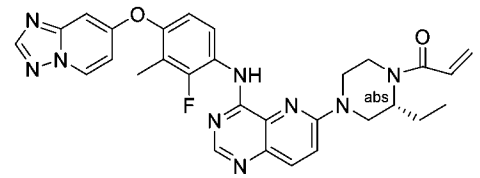
、

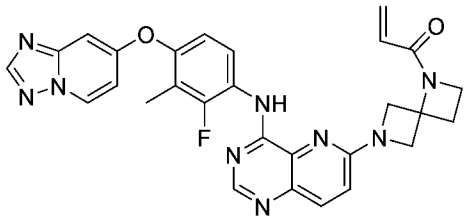


、

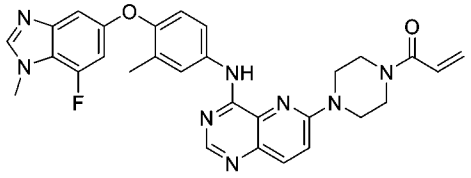

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

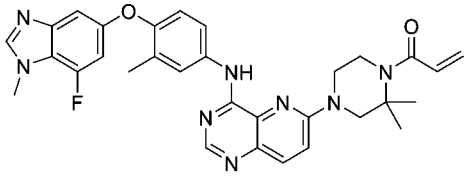
、

、

、

、



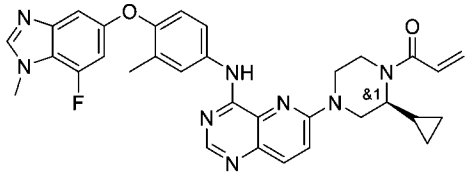
、



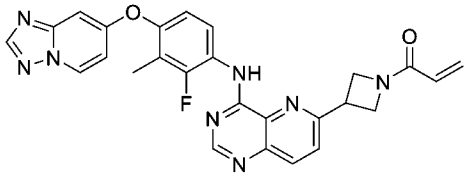
、



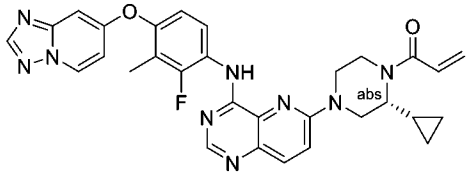
、



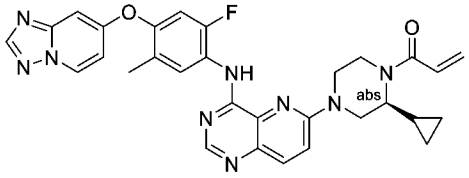
、



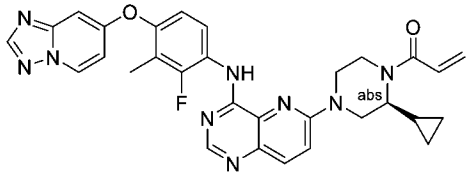
、



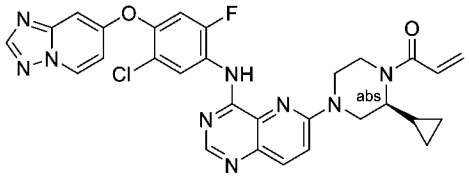
、



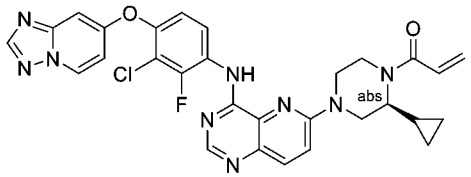
、



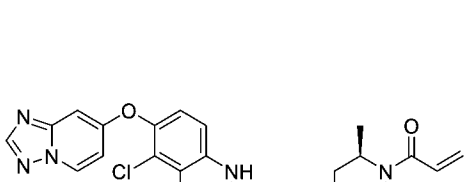
、



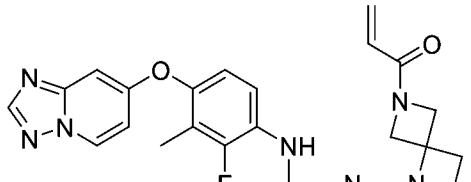
、



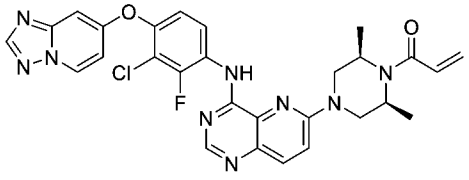
、



、



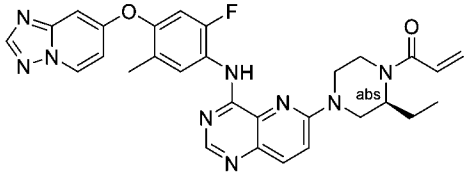
、



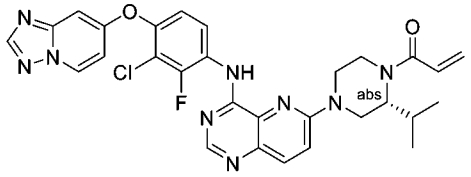
、



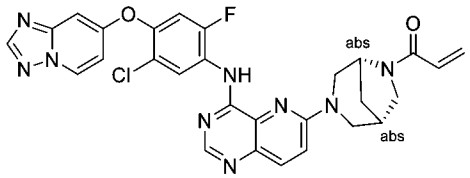
、



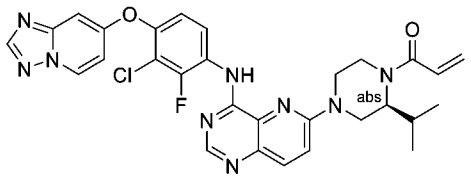
、



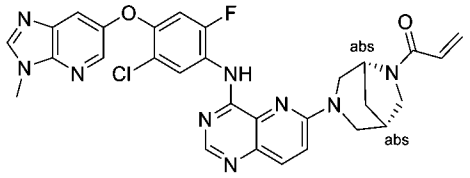
、



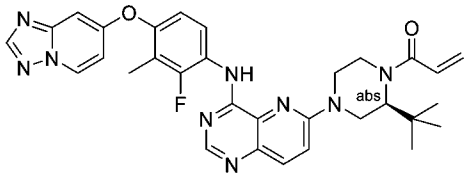
、



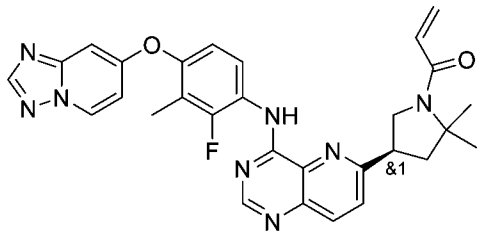
、



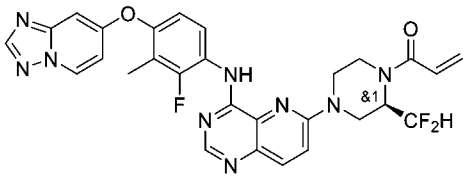
、



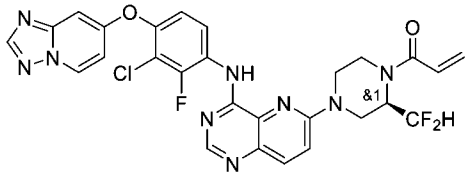
、



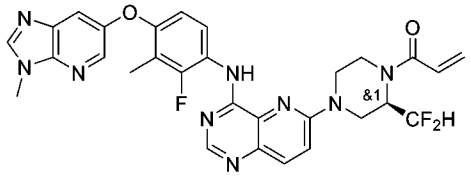
、



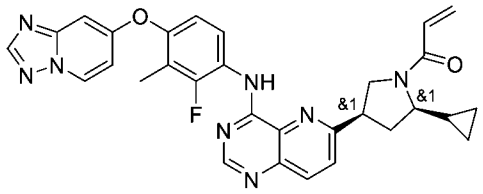
、



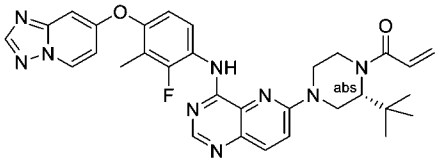
、



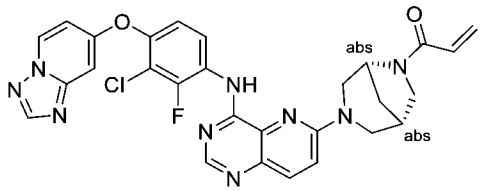
、



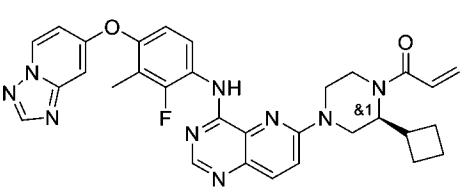
、



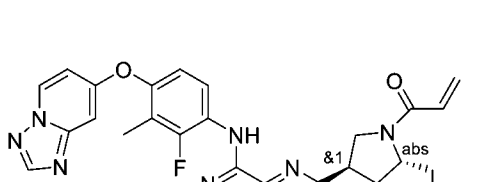
、



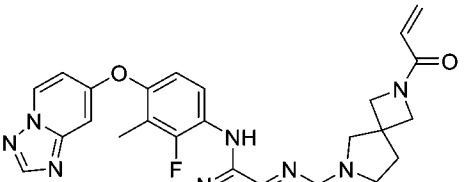
、



、



、



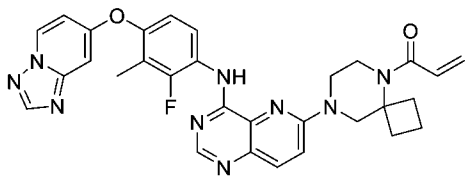
、



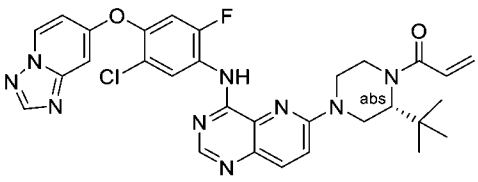
、



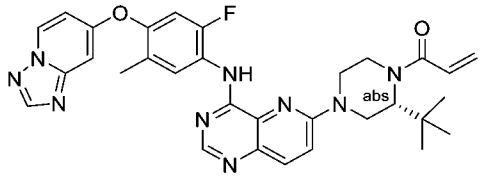
、



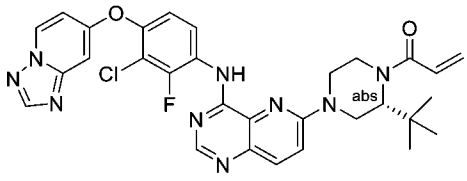
、



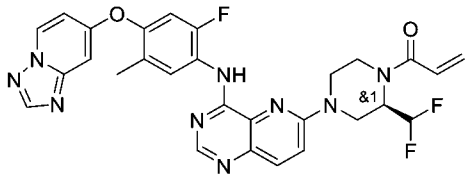
、



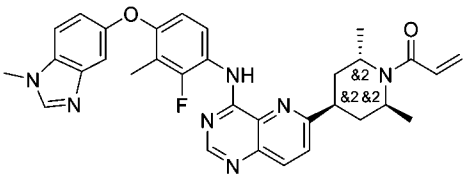
、



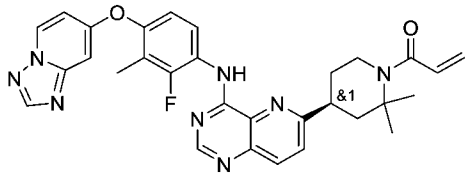
、



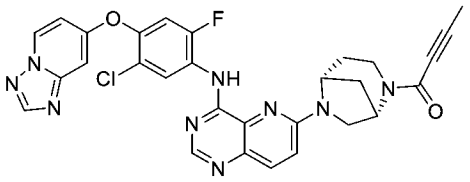
、



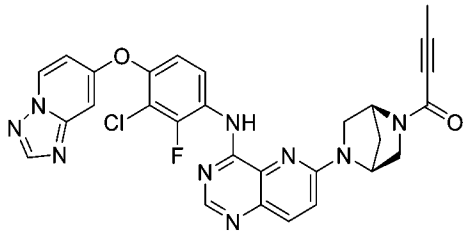
、



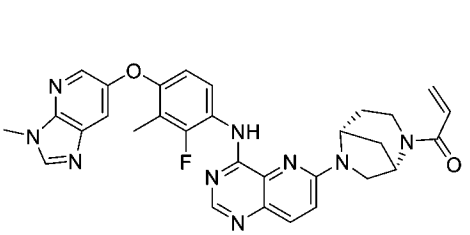
、



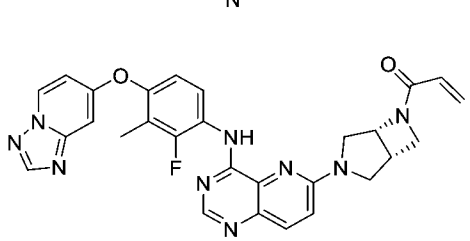
、



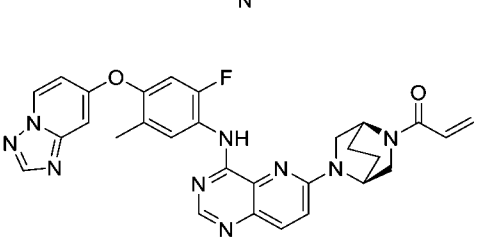
、



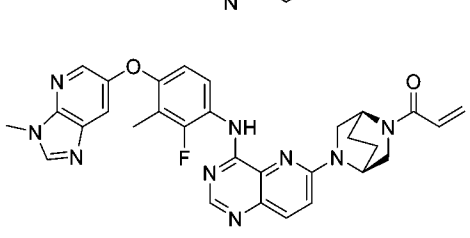
、



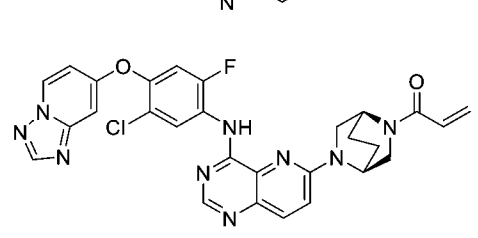
、



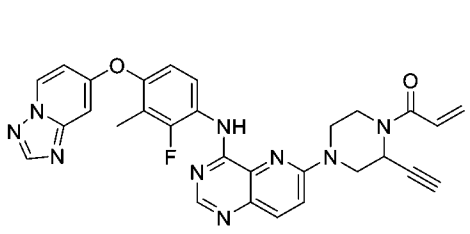
、



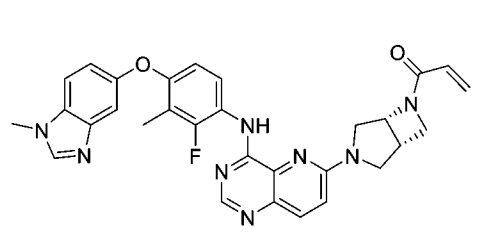
、



、



、



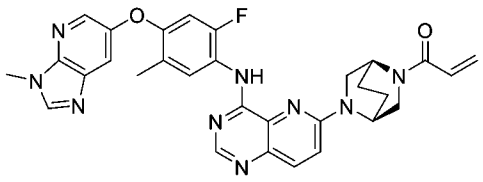
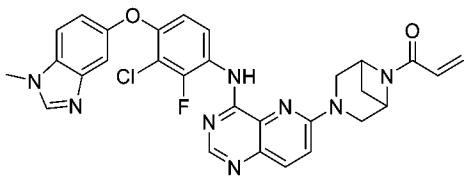
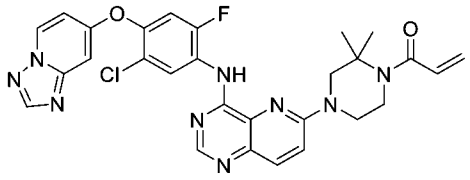
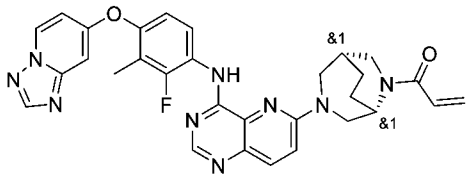
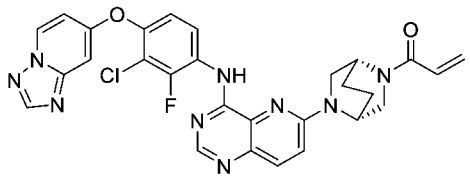
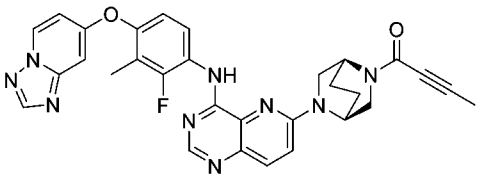
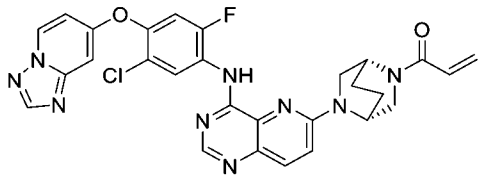
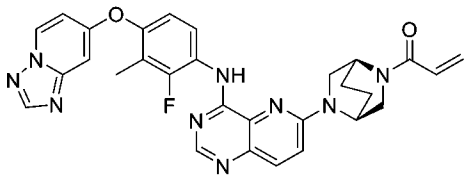
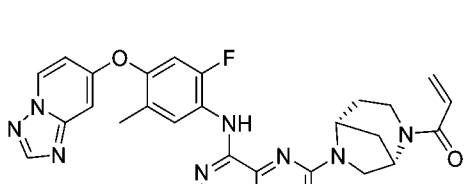
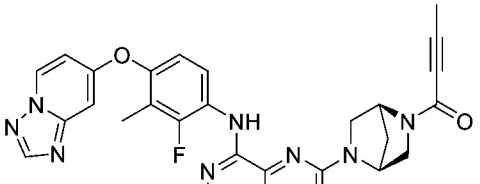
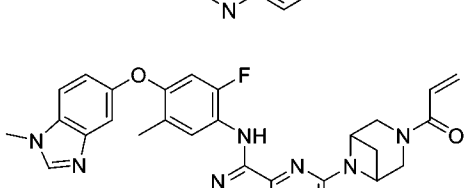
、

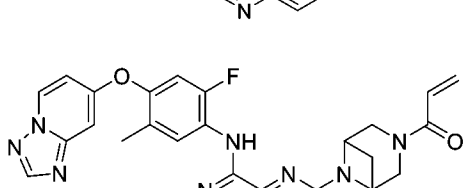
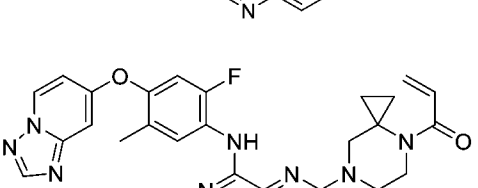
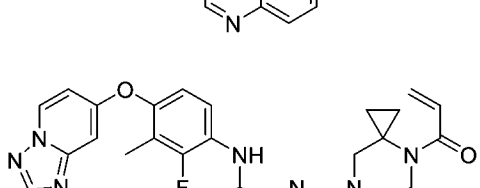
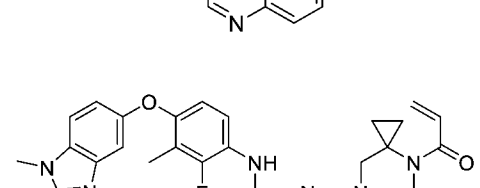
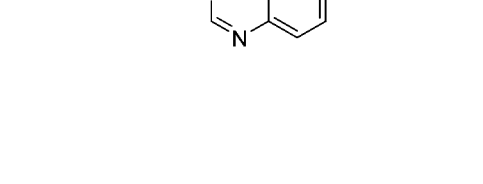
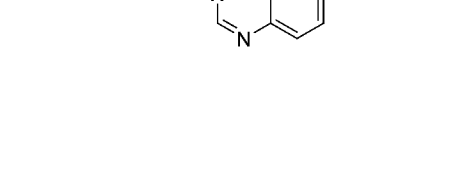


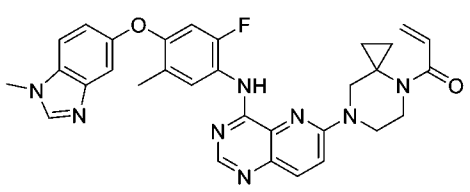
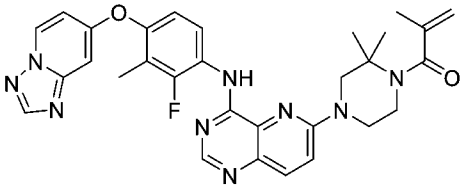
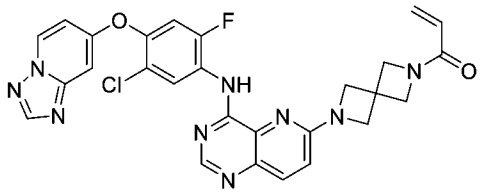
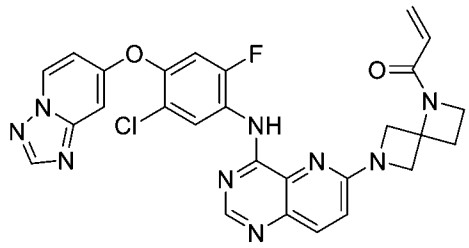
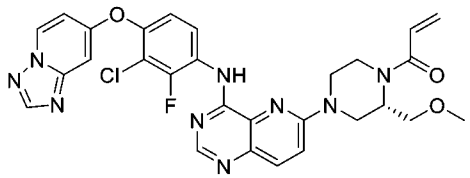
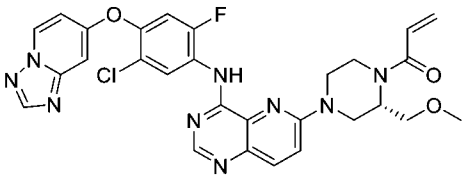
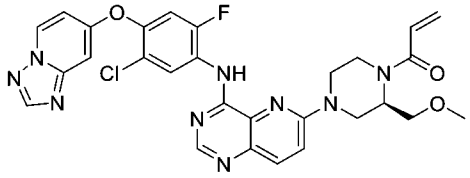
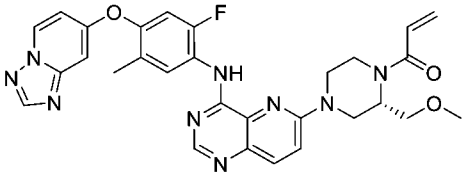
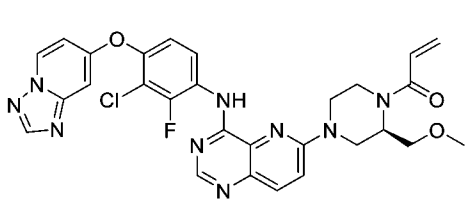
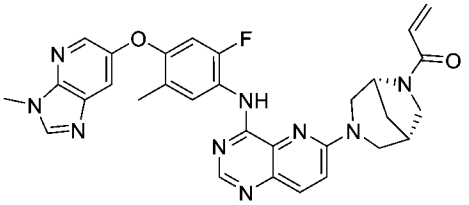
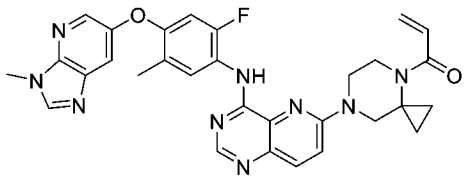
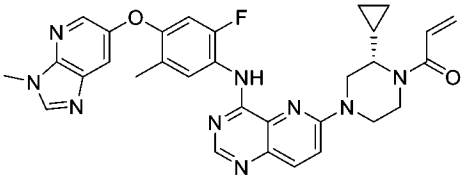
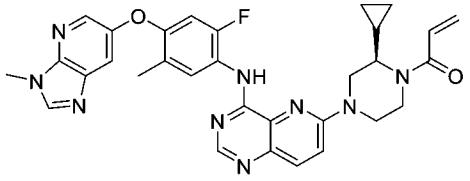
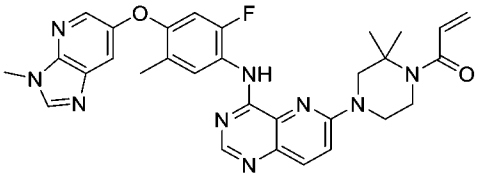
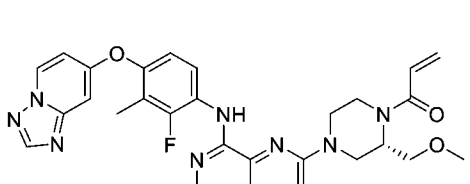
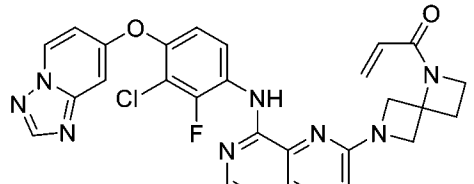
、



、

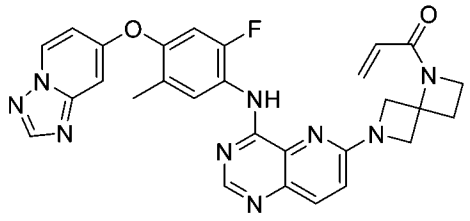
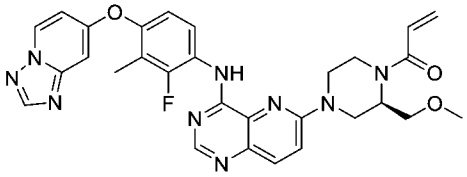
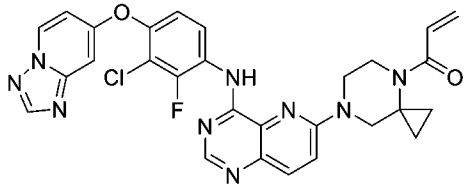
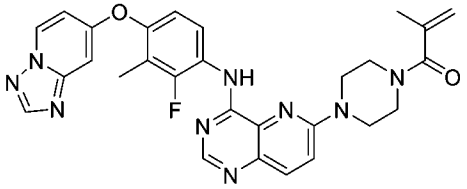
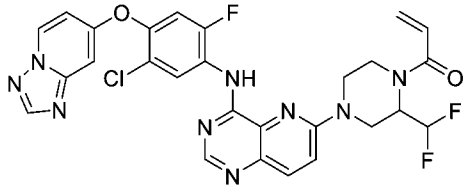
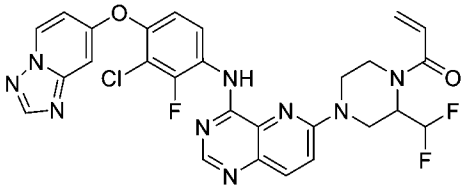
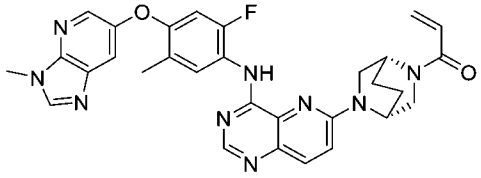
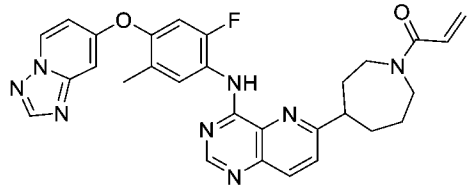
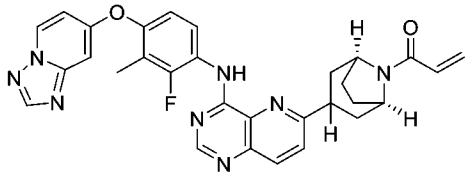
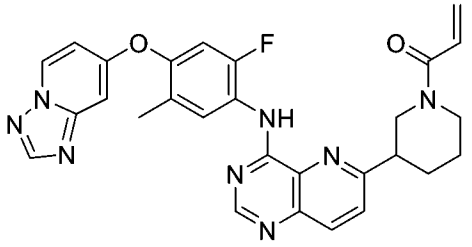
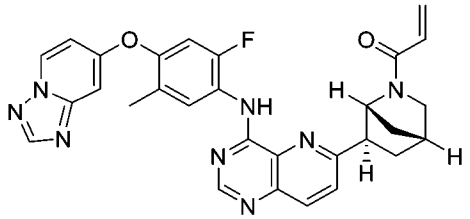
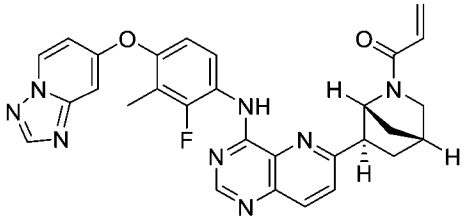
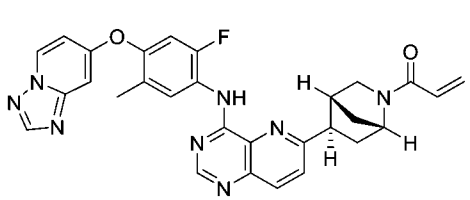
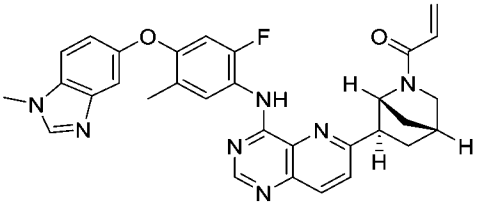

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

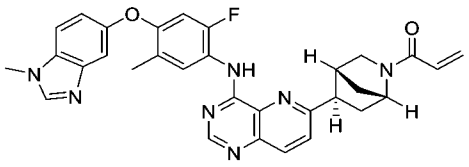
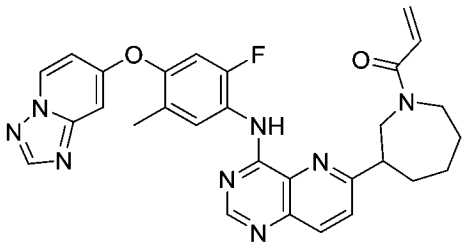
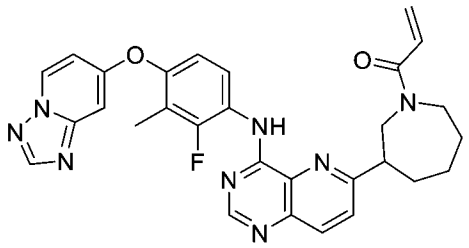
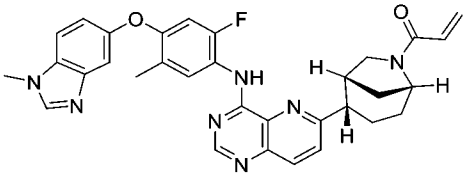
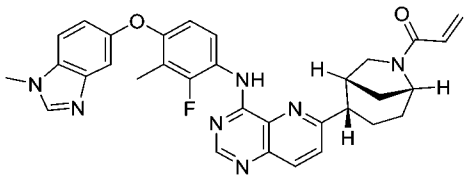
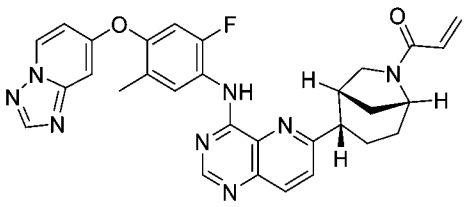
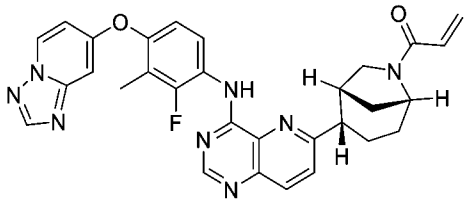
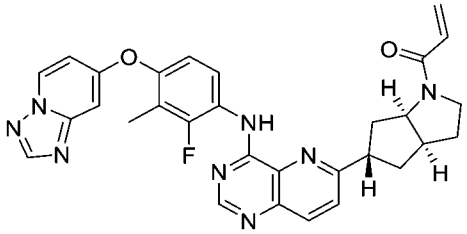
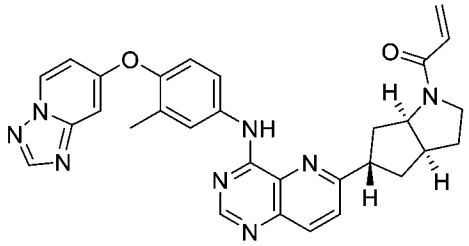
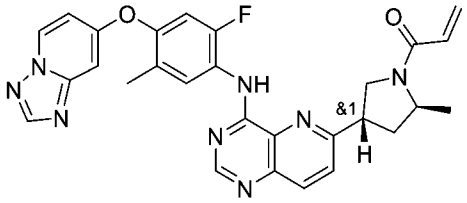
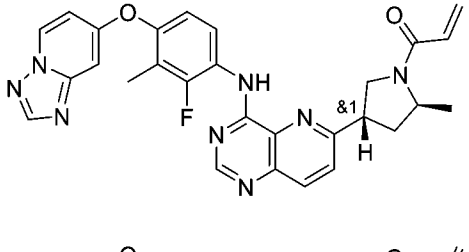
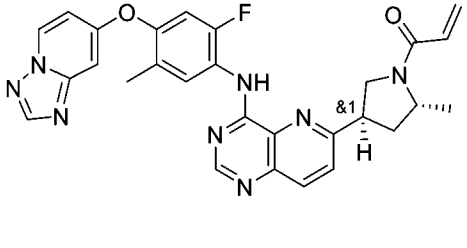
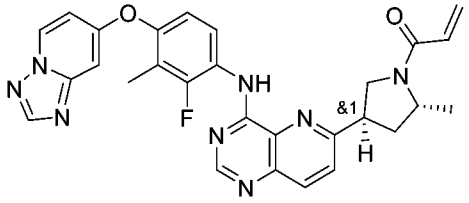
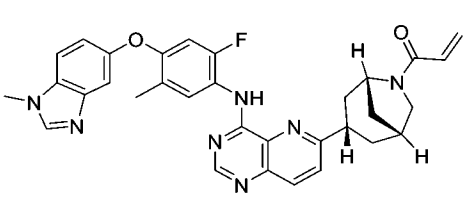
、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

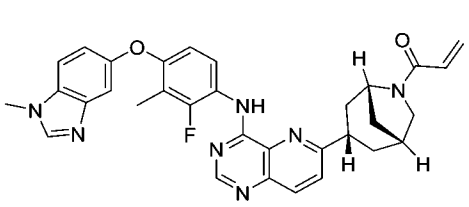
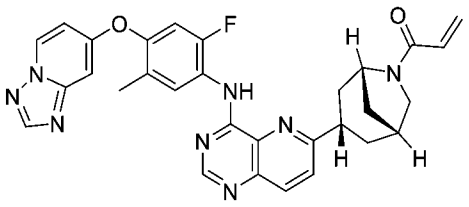
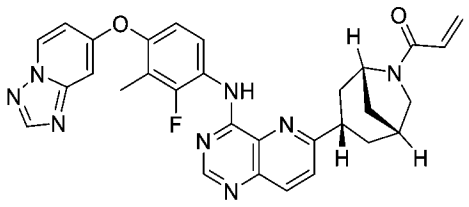
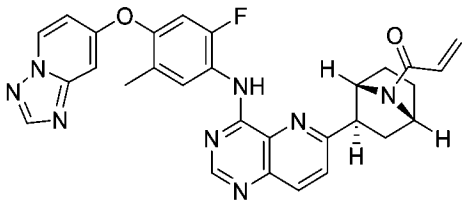
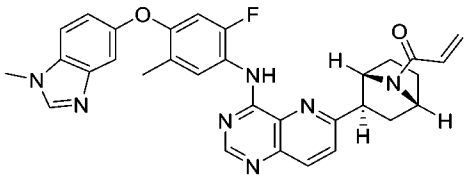
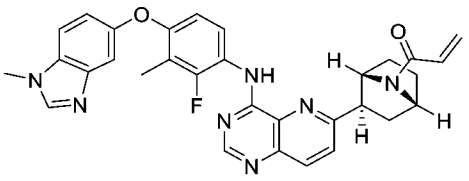
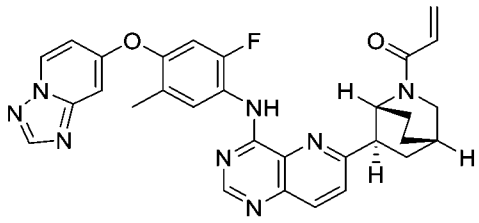
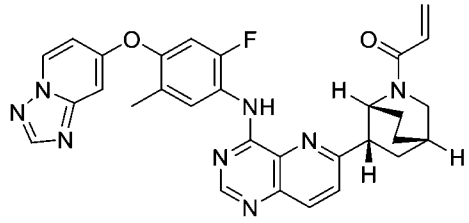
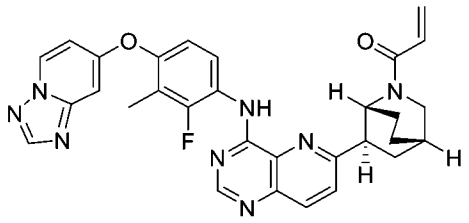
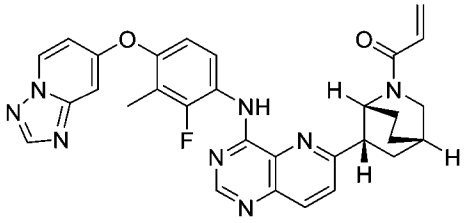
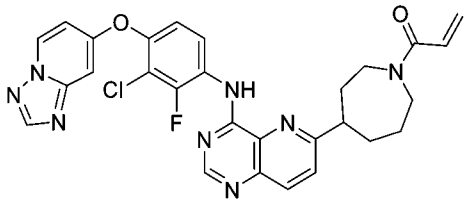
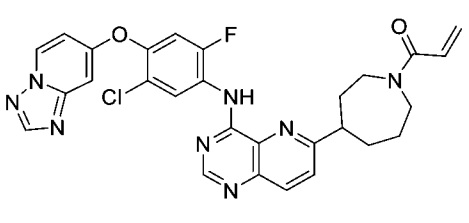
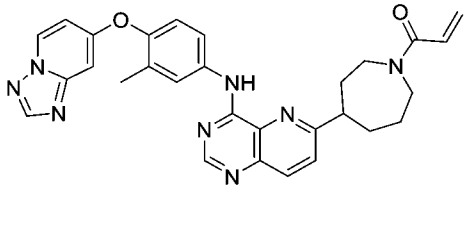
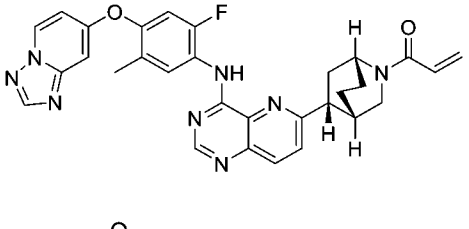
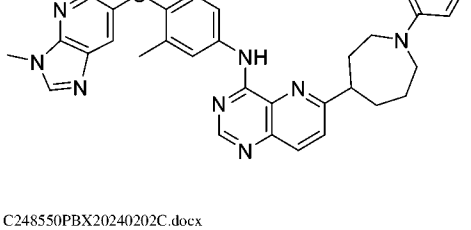
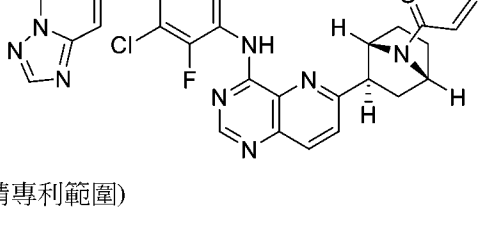
、

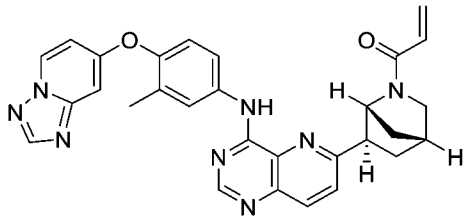
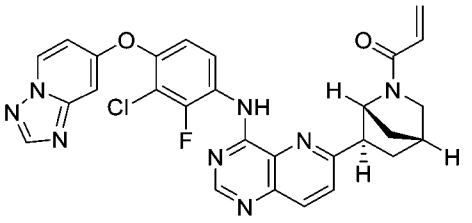
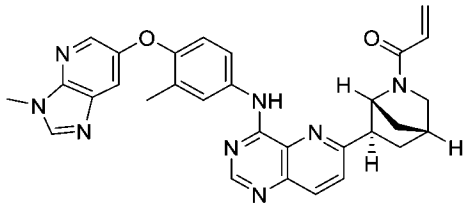
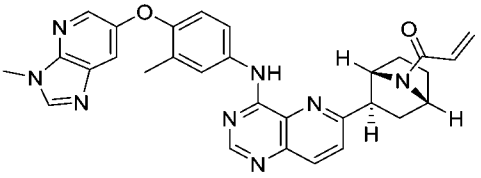
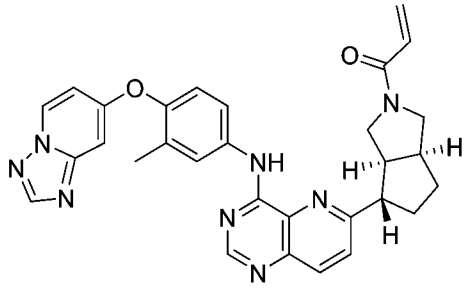
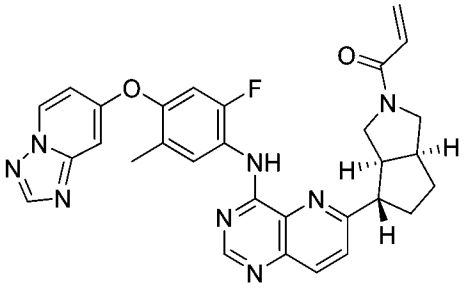
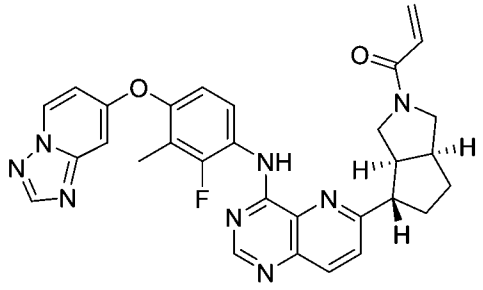
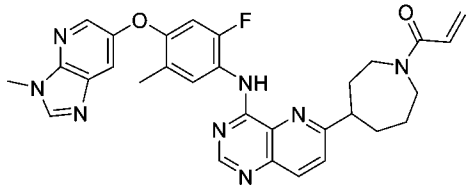
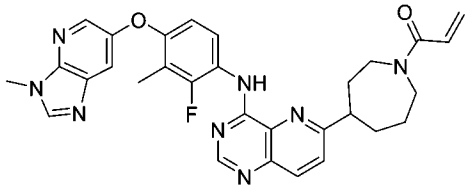
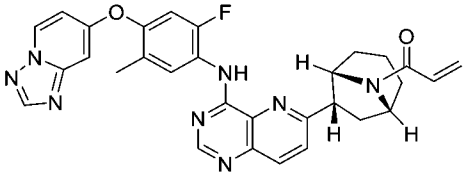
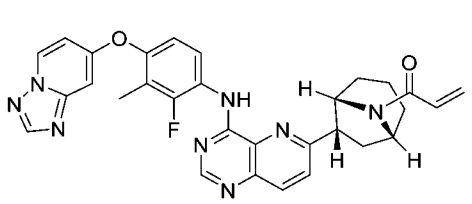
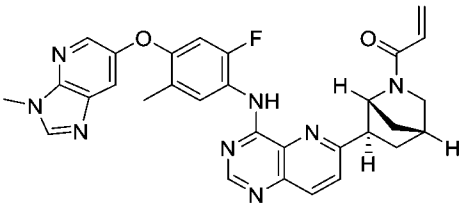
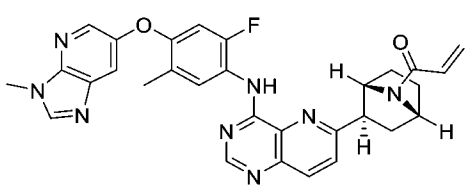
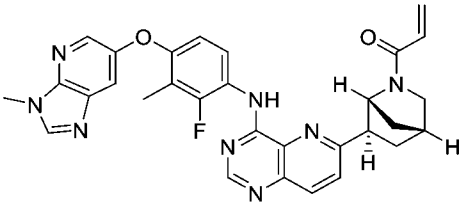

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

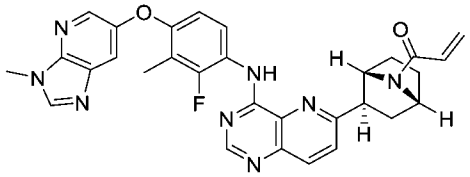
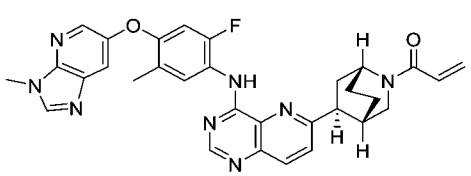
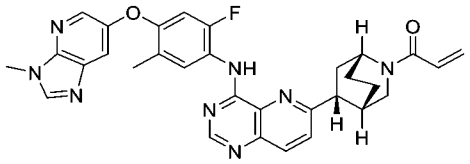
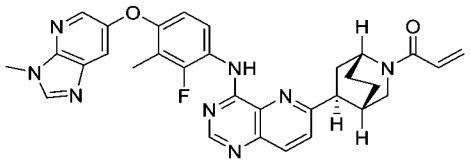
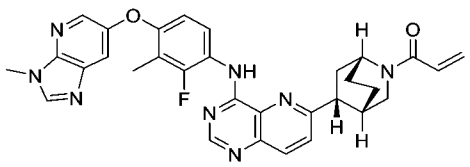
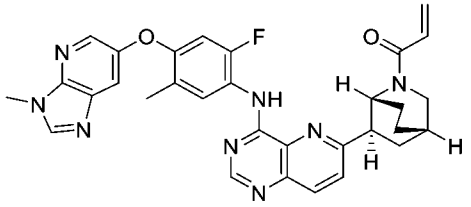
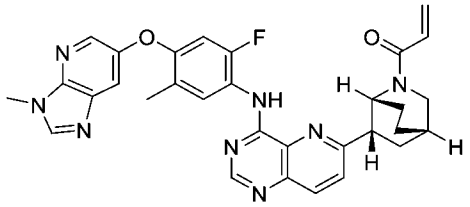
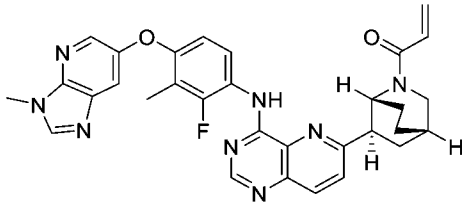
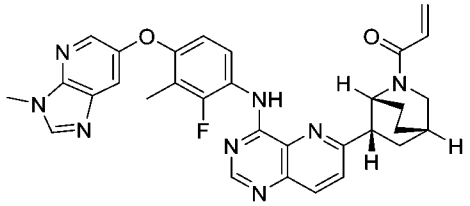
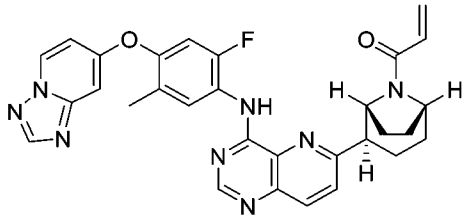
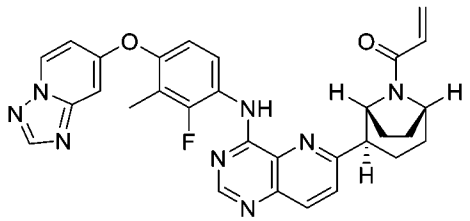
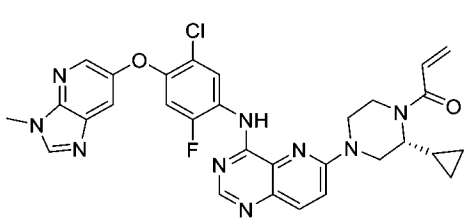
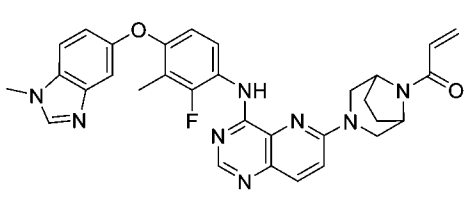
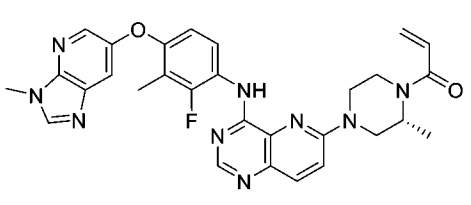
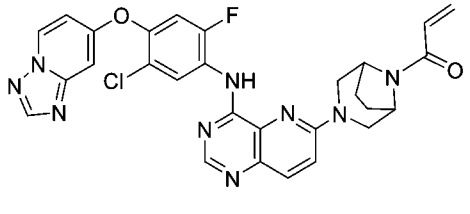
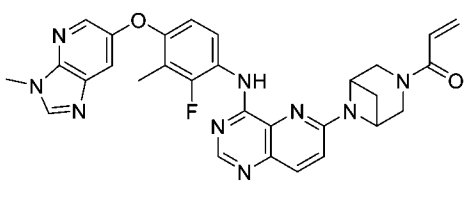
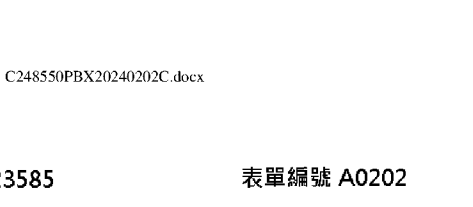

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

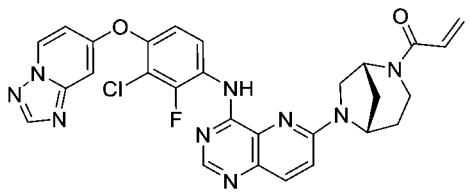
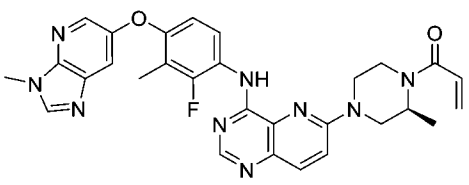
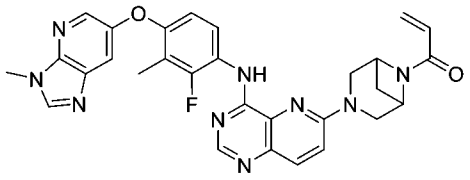
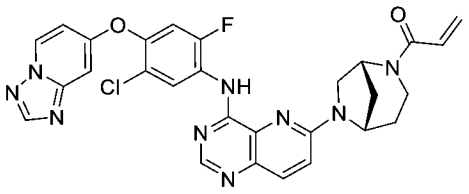
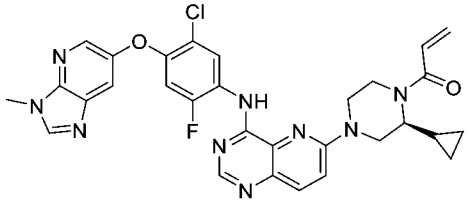
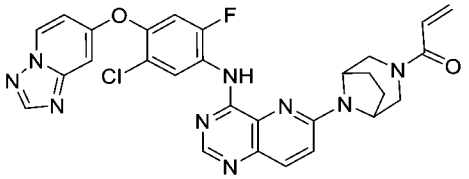
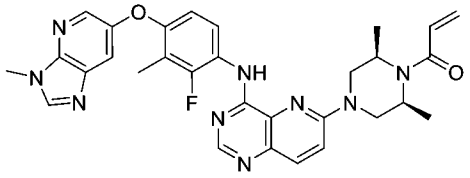
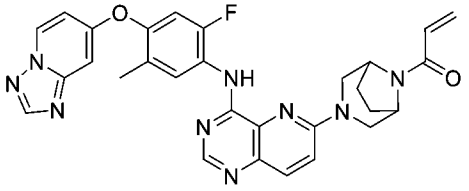
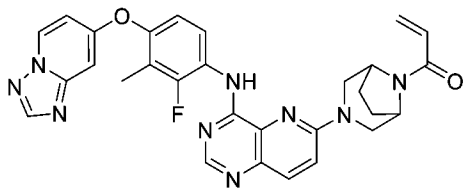
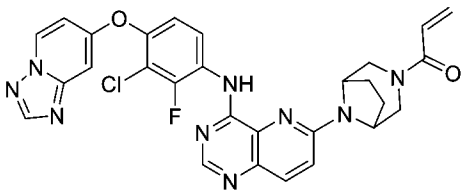
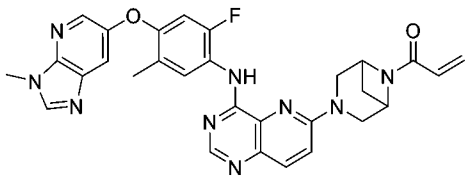
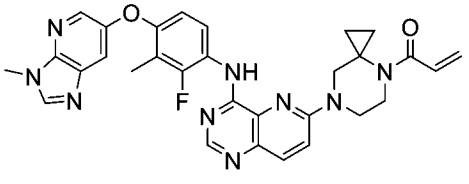
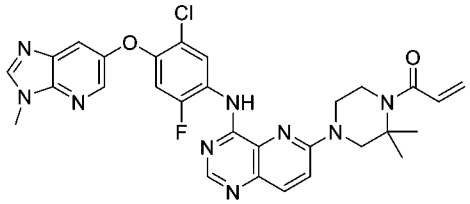
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

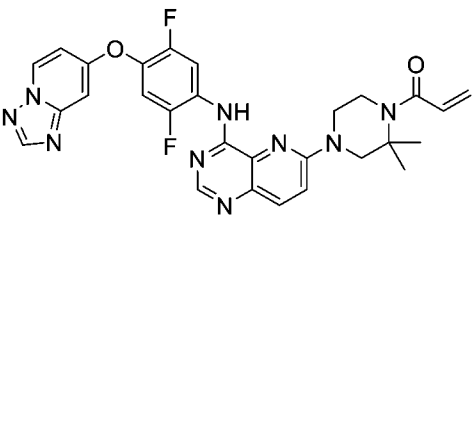

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

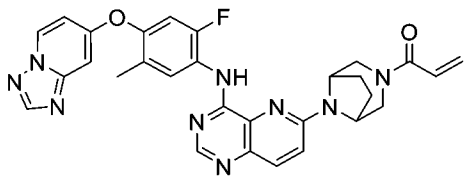
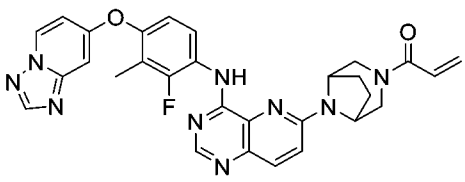
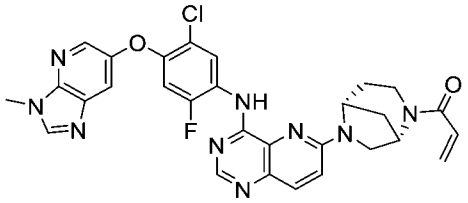

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

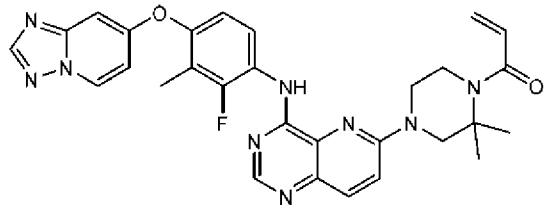
、

、


、

及

，

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

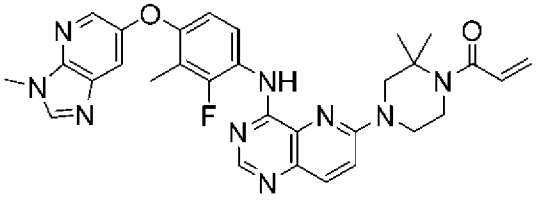
一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項7】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項8】

一種如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用

途，其係用於製造供治療癌症所用的藥劑。

【請求項9】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療癌症。

【請求項10】

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

【請求項11】

如請求項8之用途，其中該藥劑進一步包含至少一種額外抗癌治療劑或與至少一種額外抗癌治療劑併用。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該額外抗癌治療劑係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、瑪格妥昔單抗(margetuximab)、t-dm1、戈沙妥組單抗(sacituzumab govitecan-hziy)、來那替尼(neratinib)、拉帕替尼(lapatinib)、圖卡替尼(tucatinib)、帕柏西利(palbociclib)、利波西利(ribociclib)、阿貝西利(abemaciclib)、依維莫司(everolimus)、阿培利司(alpelisib)、奧拉帕尼(olaparib)、拉唑帕尼(talazoparib)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、甲胺喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱(vinorelbine)、小紅莓(doxorubicin)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、博萊黴素(bleomycin)、長春鹼(vinblastine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、氮芥(mustine)、長春新鹼(vincristine)、丙卡巴肼(procarbazine)、普賴蘇穠(prednisolone)、依託泊苷(etoposide)、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、表柔比星

(epirubicin)、卡培他濱(capecitabine)、醛葉酸(folinic acid)及奧沙利鉑(oxaliplatin)、西米普利單抗(cemiplimab)、納武利尤單抗(nivolumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、阿維單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、阿替利珠單抗(atezolizumab)、胺魯米特(aminoglutethimide)、睾內酯(testolactone)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)、伏羅唑(vorozole)、福美司坦(formetsane)、法屈唑(fadrozole)、ATD、6-OXO、氟維司群(fulvestrant)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、貝伐珠單抗(bevacizumab)及其醫藥學上可接受之鹽及其組合。