I701250

(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 I701250 B**

(45)公告日： 中華民國 109 (2020) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：107141781　(22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.：　*C07D487/04 (2006.01)*　*C07D519/00 (2006.01)*

A61K31/4985 (2006.01)　*A61K31/506 (2006.01)*

A61K31/5383 (2006.01)　*A61P37/00 (2006.01)*

A61P19/02 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2011/11/03　美國　61/555,393

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC.　(US)

美國

(72)發明人：奎福特詹姆士　約翰 CRAWFORD,JAMES JOHN (GB)；歐特懷恩丹尼爾　佛瑞德 ORTWINE,DANIEL FRED (US)；魏斌清 WEI,BINQING (CN)；楊溫蒂　B YOUNG,WENDY B. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO　2010/100070A1　　WO　2010/122038A1

審查人員：徐永任

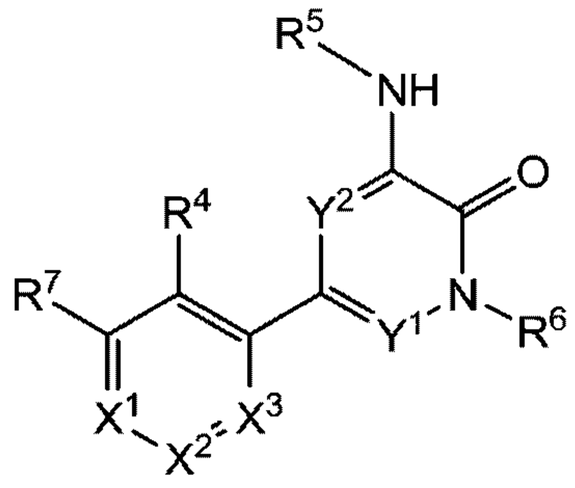
申請專利範圍項數：9 項　圖式數：26　共 695 頁

(54)名稱

雜芳基吡啶酮及氮雜吡啶酮化合物

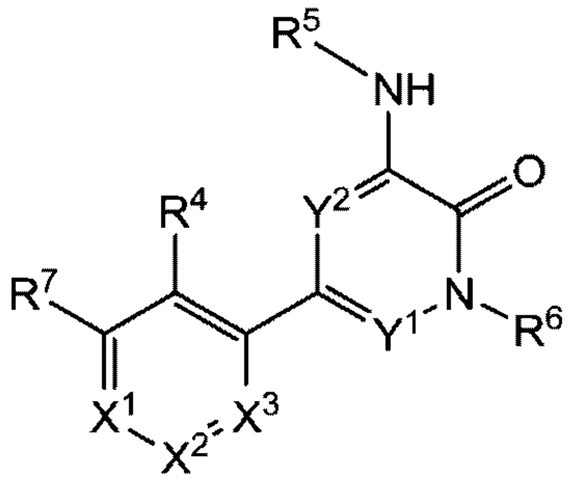
(57)摘要

本發明提供式 I 之雜芳基吡啶酮及氮雜吡啶酮化合物，其中 X^1、X^2 及 X^3 中之一者或兩者為 N，且包括其立體異構體、互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，其可用於抑制 Btk 激酶，及用於治療免疫病症，諸如由 Btk 激酶介導之發炎。本發明揭示使用式 I 化合物於活體外、原位及活體內診斷及治療哺乳動物細胞之該等病症或相關病理學病狀的方法。



I

Heteroaryl pyridone and aza-pyridone compounds of Formula I are provided, where one or two of X^1, X^2, and $X^3$are N, and including stereoisomers, tautomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful for inhibiting Btk kinase, and for treating immune disorders such as inflammation mediated by Btk kinase. Methods of using compounds of Formula I forin vitro,in situ, andin vivodiagnosis, and treatment of such disorders in mammalian cells, or associated pathological conditions, are disclosed.

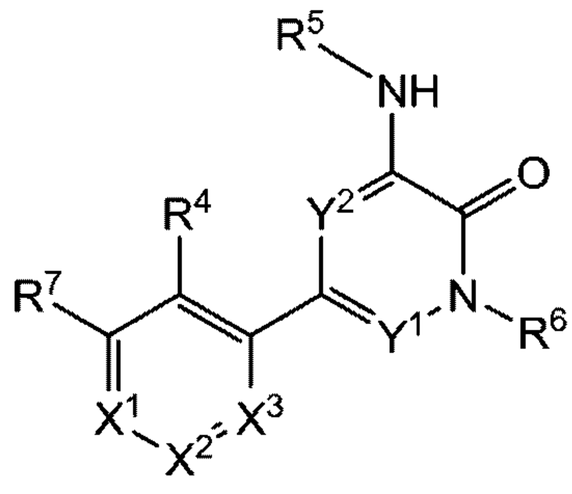


I

指定代表圖：

【圖1】

特徵化學式：



I

專利案號：107141781
原申請案號：106130019

公告本 分割案

I701250

【發明摘要】

【中文發明名稱】

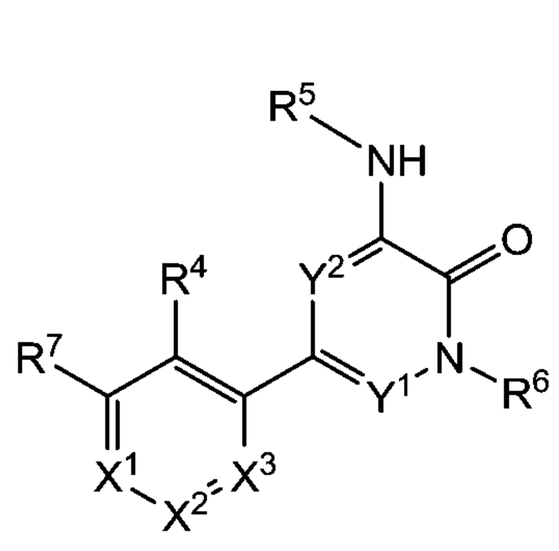
雜芳基吡啶酮及氮雜吡啶酮化合物

【英文發明名稱】

HETEROARYL PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS

【中文】

本發明提供式I之雜芳基吡啶酮及氮雜吡啶酮化合物，其中X^1、X^2及X^3中之一者或兩者為N，且包括其立體異構體、互變異構體及醫藥學上可接受之鹽，其可用於抑制Btk激酶，及用於治療免疫病症，諸如由Btk激酶介導之發炎。本發明揭示使用式I化合物於活體外、原位及活體內診斷及治療哺乳動物細胞之該等病症或相關病理學病狀的方法。

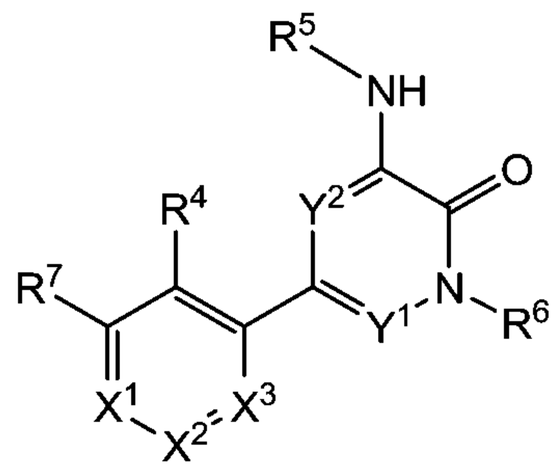


I

【英文】

Heteroaryl pyridone and aza-pyridone compounds of Formula I are provided, where one or two of X^1, X^2, and X^3 are N, and including stereoisomers, tautomers, and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful for inhibiting Btk kinase, and for treating immune disorders such as inflammation mediated by Btk kinase. Methods of using compounds of Formula I for *in vitro*, *in situ*, and *in vivo* diagnosis, and treatment of

such disorders in mammalian cells, or associated pathological conditions, are disclosed.



I

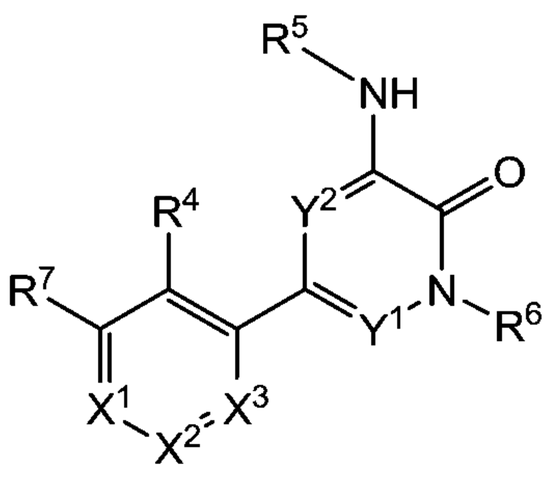
【指定代表圖】

圖 1

【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】

雜芳基吡啶酮及氮雜吡啶酮化合物

【英文發明名稱】

HETEROARYL PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS

【技術領域】

本發明一般關於用於治療包括發炎、免疫病症及癌症之由布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase，Btk)介導之病症的化合物，且更特定言之，關於抑制Btk活性之化合物。本發明亦關於使用化合物活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞或相關病理學病狀之方法。

根據37 CFR§1.53(b)申請之本非臨時申請案根據35 USC§119(e)主張於2011年11月3日申請之美國臨時申請案第61/555,393號的權益，該臨時申請案以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

作為最大的人類酶家族，蛋白激酶包含超過500種蛋白質。布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)為Tec酪胺酸激酶家族一員，且為早期B細胞發育以及成熟B細胞活化、信號傳導及存活之調節劑。

經由B細胞受體(BCR)之B細胞信號傳導可產生廣泛生物排出物，該等生物排出物又視B細胞之發育階段而定。BCR信號之量值及持續時間必須準確調節。異常BCR介導之信號傳導可導致失調之B細胞活化及/或病原性自體抗體形成，引起多種自體免疫及/或發炎疾病。人類中Btk突變會引起X連鎖無γ球蛋白血症(XLA)。在BCR刺激後，此

疾病引起B細胞成熟減弱，免疫球蛋白產生減少，與T細胞無關之免疫反應受損及所經受之鈣信號顯著減弱。已在Btk缺乏之小鼠模型中建立證明Btk在過敏性病症及/或自體免疫疾病及/或發炎疾病中之作用的證據。舉例而言，在全身性紅斑狼瘡(SLE)之標準鼠類臨床前模型中，Btk缺乏已顯示會引起疾病進展顯著改善。此外，Btk缺乏之小鼠亦可抵抗膠原蛋白誘發之關節炎發展，且不太容易患上葡萄球菌誘發之關節炎。許多證據證明B細胞及體液免疫系統在自體免疫及/或發炎疾病之發病原理中之作用。發展用於耗盡B細胞之基於蛋白質之療法(諸如美羅華(Rituxan))代表一種治療大量自體免疫及/或發炎疾病之方法。因為Btk在B細胞活化中起作用，所以Btk之抑制劑可用作B細胞介導之病原性活性(諸如產生自體抗體)的抑制劑。Btk亦在破骨細胞、肥大細胞及單核細胞中表現，且已顯示對此等細胞之功能而言為重要的。舉例而言，小鼠中Btk缺乏引起IgE介導之肥大細胞活化減弱(TNF-α及其他發炎細胞因子之釋放顯著減少)，且人類中Btk缺乏引起TNF-α由活化之單核細胞產生大大減少。

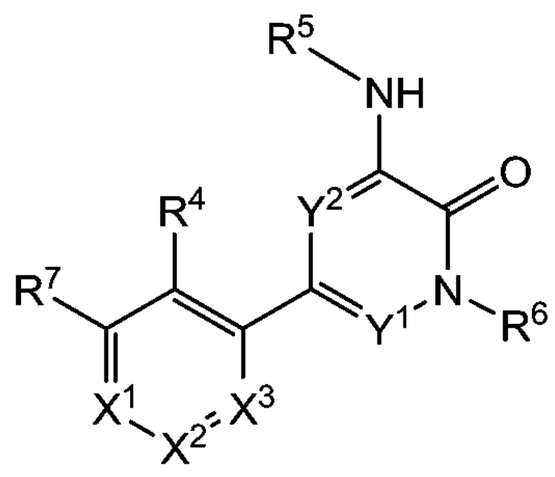
因此，抑制Btk活性可用於治療過敏性病症及/或自體免疫及/或發炎疾病，諸如：SLE、類風濕性關節炎、多血管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、重症肌無力、過敏性鼻炎及哮喘(Di Paolo等人(2011) Nature Chem. Biol. 7(1):41-50；Liu等人(2011) Jour. of Pharm. and Exper. Ther. 338(1):154-163)。另外，已報導Btk在細胞凋亡中起作用；因此，抑制Btk活性可適用於癌症以及治療B細胞淋巴瘤、白血病及其他血液科惡性疾病。此外，假定Btk在破骨細胞功能中起作用，抑制Btk活性可用於治療骨病，諸如骨質疏鬆症。已報導特定Btk

抑制劑(Liu (2011) Drug Metab. and Disposition 39(10):1840-1849；US 7884108、WO 2010/056875；US 7405295；US 7393848；WO 2006/053121；US 7947835；US 2008/0139557；US 7838523；US 2008/0125417；US 2011/0118233；PCT/US2011/050034「PYRIDINONES/PYRAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF」，2011年8月31日申請；PCT/US2011/050013「PYRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF」，2011年8月31日申請；美國第13/102720號「PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE」，2011年5月6日申請)。

【發明內容】

本發明一般關於具有布魯頓氏酪胺酸激酶(Btk)調節活性之式I雜芳基吡啶酮及氮雜吡啶酮化合物。

式I化合物具有以下結構：



I

包括其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。各種取代基定義於下文中。

本發明之一個態樣為一種醫藥組合物，其包含式I化合物及醫藥學上可接受之載劑、助滑劑、稀釋劑或賦形劑。該醫藥組合物可進一

步包含第二治療劑。

本發明之另一個態樣為一種製造醫藥組合物之方法，該方法包含將式I化合物與醫藥學上可接受之載劑組合。

本發明包括一種治療疾病或病症之方法，該方法包含向患有選自免疫病症、癌症、心血管疾病、病毒感染、發炎、代謝/內分泌功能病症及神經病症且由布魯頓氏酪胺酸激酶介導之疾病或病症的患者投與治療有效量之式I化合物。

本發明包括一種用於治療由布魯頓氏酪胺酸激酶介導之病狀的套組，該套組包含：a)包含式I化合物之第一醫藥組合物；及b)使用說明書。

本發明包括一種式I化合物，其用作藥劑且用於治療選自免疫病症、癌症、心血管疾病、病毒感染、發炎、代謝/內分泌功能病症及神經病症且由布魯頓氏酪胺酸激酶介導之疾病或病症。

本發明包括式I化合物之用途，其係用於製造供治療免疫病症、癌症、心血管疾病、病毒感染、發炎、代謝/內分泌功能病症及神經病症之藥劑且其中該藥劑介導布魯頓氏酪胺酸激酶。

本發明包括製造式I化合物之方法。

【圖式簡單說明】

圖1展示以2,2,2-三氯-1-(4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-基)乙酮**101a**為起始物，製備2-(4-(羥基甲基)-5-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**101**。

圖2展示以1-甲基-3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-5-

(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼唻-2-基)-1H-吡啶-2-酮**102a**為起始物，製備2-(4-(羥基甲基)-5-(1-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**102**。

圖3展示以2-溴-4-氯菸鹼醛**103a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**103**。

圖4展示以4-溴-2-氯菸鹼醛**104a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-2-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-4-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**104**。

圖5展示以*N*-甲氧基-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*b*]噻吩-2-甲醯胺**105a**為起始物，製備4-羥基甲基-3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{6-側氧基-8-硫雜-5-氮雜三環-[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7)-二烯-5-基}吡啶**105**。

圖6展示以3,3-二甲基環戊酮**106a**為起始物，製備4-羥基甲基-3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-4-甲醛**106**。

圖7展示以(E)-3-(2-氯-4,4-二甲基環戊-1-烯基)丙烯酸乙酯**107a**為起始物，製備10-[4-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡

啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-4-(羥基甲基)吡啶-3-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**107**。

圖8展示以4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**108**。

圖9展示以4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-9-酮**109**。

圖10展示以1-甲基-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**110a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**110**。

圖11展示以(6-胺基吡啶-3-基)(嗎啉基)甲酮**111a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**111**。

圖12展示以5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**112a**為起始物，製備2-(4-(羥基甲基)-5-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-

2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**112**。

圖13展示以(3-硝基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇**113a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2*H*)-酮**113**。

圖14展示以(*R*)-5-溴-3-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基胺基)-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮**114a**為起始物，製備(*R*)-2-(4-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2*H*)-酮**114**。

圖15展示以5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**115a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**115**。

圖16展示以3-溴-5-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-4-甲醛**116a**為起始物，製備4-羥基甲基-3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶**116**。

圖17展示以5-(甲基硫基)-2-硝基吡啶**117a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-

酮**117**。

圖18展示以5-胺基-3-環丙基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯**118a**為起始物，製備2-(4-(5-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**118**。

圖19展示以乙酸(*S*)-(4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**119a**為起始物，製備(*S*)-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**119**。

圖20展示以5-溴-3-(5-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**120a**為起始物，製備2-(4-(5-(5-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**120**。

圖21展示以4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**121a**為起始物，製備2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**121**。

圖22展示以(*2R,5S*)-2,5-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸

第三丁酯**122a**為起始物，製備2-(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**122**。

圖23展示以(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷**123a**為起始物，製備2-(4-(5-(5-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**123**。

圖24展示以4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a**為起始物，製備3-羥基甲基-4-[1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶**124**。

圖25展示以1H-吡咯-2-甲酸乙酯為起始物，製備7,7-二氟-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮，可用於製備**140**。

圖26展示以3-硝基-1H-吡唑為起始物，製備5-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-胺，可用於製備**266**。

【實施方式】

現詳情參考本發明之某些實施例，其實例例示於隨附結構及式中。雖然本發明將結合所列舉之實施例描述，但應瞭解其不意欲將本發明限制於彼等實施例。相反地，本發明意欲涵蓋可包括在如申請專利範圍所界定之本發明範疇內的所有替代物、修改及同等物。熟習此項技術者將認識到與本文所描述之方法與材料類似或同等的許多方法

與材料，其可用於實施本發明。本發明決不限於所述方法與材料。若併入之文獻、專利及類似材料中之一或多者不同於本申請案或與本申請案矛盾，包括但不限於定義之術語、術語用法、所述技術或其類似物，則以本申請案為準。除非另外定義，否則本文中使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常瞭解之含義相同的含義。雖然與本文中描述之方法與材料類似或同等的方法與材料可用於實施或測試本發明，但下文描述適合之方法與材料。本文中提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。除非另外指示，否則本申請案中所用之命名法係基於IUPAC系統命名法。

定義

當指示取代基之數目時，術語「一或多個」係指一個取代基至最高可能數目之取代的範圍，亦即一個氫經取代基置換至多達所有氫經取代基置換。術語「取代基」表示置換母體分子上之氫原子的一個原子或一組原子。術語「經取代」表示所說明之基團具有一或多個取代基。在任何基團可載有多個取代基且提供多種可能取代基之情況下，取代基獨立地選擇且無需為相同的。術語「未經取代」意謂所說明之基團不具有取代基。術語「視情況經取代」意謂所說明之基團未經取代或經一或多個獨立地選自可能取代基之群之取代基取代。當指示取代基之數目時，術語「一或多個」意謂一個取代基至最高可能數目之取代的範圍，亦即一個氫經取代基置換至多達所有氫經取代基置換。

如本文所用之術語「烷基」係指具有1至12個碳原子(C_1-C_{12})之飽

和直鏈或分支鏈單價烴基，其中烷基可視情況獨立地經一或多個下述取代基取代。在另一個實施例中，烷基具有1至8個碳原子(C_1-C_8)或1至6個碳原子(C_1-C_6)。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me、-CH_3)、乙基(Et、-CH_2CH_3)、1-丙基(n-Pr、正丙基、-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr、異丙基、-$CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、正丁基、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu、異丁基、-$CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、第二丁基、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu、第三丁基、-$C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$、1-庚基、1-辛基及其類似基團。

如本文所用之術語「伸烷基」係指具有1至12個碳原子(C_1-C_{12})之飽和直鏈或分支鏈二價烴基，其中伸烷基可視情況獨立地經一或多個下述取代基取代。在另一個實施例中，伸烷基具有1至8個碳原子(C_1-C_8)或1至6個碳原子(C_1-C_6)。伸烷基之實例包括(但不限於)亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2CH_2-)、伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)及其類似基團。

術語「烯基」係指具有2至8個碳原子(C_2-C_8)且具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp^2雙鍵)之直鏈或分支鏈單價烴基，其中烯基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代，且包括具有「順式」及「反式」取向或「E」及「Z」取向之基團。實例包括(但不限於)乙烯基(ethylenyl)或乙烯基(vinyl)(-CH=CH_2)、烯丙基(-CH_2CH=CH_2)及其類似基團。

術語「伸烯基」係指具有2至8個碳原子(C_2-C_8)且具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp^2雙鍵)之直鏈或分支鏈二價烴基，其中伸烯基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代，且包括具有「順式」及「反式」取向或「E」及「Z」取向之基團。實例包括(但不限於)伸乙烯基(ethylenylene)或伸乙烯基(vinylene)(-CH=CH-)、烯丙基(-CH_2CH=CH-)及其類似基團。

術語「炔基」係指具有2至8個碳原子(C_2-C_8)且具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp參鍵)之直鏈或分支鏈單價烴基，其中炔基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。實例包括(但不限於)乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(炔丙基、-CH_2C≡CH)及其類似基團。

術語「伸炔基」係指具有2至8個碳原子(C_2-C_8)且具有至少一個不飽和位點(亦即碳-碳sp參鍵)之直鏈或分支鏈二價烴基，其中伸炔基可視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。實例包括(但不限於)伸乙炔基(-C≡C-)、伸丙炔基(伸炔丙基、-CH_2C≡C-)及其類似基團。

術語「碳環(carbocycle)」、「碳環基」、「碳環(carbocyclic ring)」及「環烷基」係指具有3至12個碳原子(C_3-C_{12})呈單環或具有7至12個

碳原子呈雙環之單價非芳族飽和或部分不飽和環。具有7至12個原子之雙環碳環可配置為例如雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統，且具有9或10個環原子之雙環碳環可配置為雙環[5,6]或[6,6]系統，或配置為橋連系統，諸如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.2]壬烷。螺部分亦包括在此定義範疇內。單環碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、1-環戊-1-烯基、1-環戊-2-烯基、1-環戊-3-烯基、環己基、1-環己-1-烯基、1-環己-2-烯基、1-環己-3-烯基、環已二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、環十二烷基及其類似基團。碳環基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

「芳基」意謂藉由來自母體芳環系統之單個碳原子的一個氫原子移除而衍生之具有6-20個碳原子(C_6-C_{20})之單價芳烴基團。一些芳基在例示性結構中表示為「Ar」。芳基包括包含芳環稠合於飽和、部分不飽和環或芳族碳環之雙環基團。典型芳基包括(但不限於)衍生自苯(苯基)、經取代之苯、萘、蒽、聯苯、茚基、茚滿基、1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似物之基團。芳基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

「伸芳基」意謂藉由來自母體芳環系統之兩個碳原子的兩個氫原子移除而衍生之具有6-20個碳原子(C_6-C_{20})之二價芳烴基團。一些伸芳基在例示性結構中表示為「Ar」。伸芳基包括包含芳環稠合於飽和、部分不飽和環或芳族碳環之雙環基團。典型伸芳基包括(但不限於)衍生自苯(伸苯基)、經取代之苯、萘、蒽、伸聯苯、伸茚基、伸茚滿基、伸1,2-二氫萘、1,2,3,4-四氫萘基及其類似物之基團。伸芳基視

情況經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」及「雜環(heterocyclic ring)」在本文中可互換使用，且係指具有3至約20個環原子之飽和或部分不飽和(亦即環內具有一或多個雙鍵及/或參鍵)碳環基團，其中至少一個環原子為選自氮、氧、磷及硫之雜原子，其餘環原子為C，其中一或多個環原子視情況獨立地經一或多個下述取代基取代。雜環可為具有3至7個環成員(2至6個碳原子及1至4個選自N、O、P及S之雜原子)之單環或具有7至10個環成員(4至9個碳原子及1至6個選自N、O、P及S之雜原子)之雙環，例如雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統。雜環描述於Paquette, Leo A.；「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A. Benjamin, New York, 1968)，尤其第1、3、4、6、7及9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，尤其第13、14、16、19及28卷；及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566中。「雜環基」亦包括其中雜環基與飽和、部分不飽和環或芳族碳環或雜環稠合之基團。雜環之實例包括(但不限於)嗎啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪基、哌嗪-4-基-2-酮、哌嗪-4-基-3-酮、吡咯啶-1-基、硫代嗎啉-4-基、S-二側氧基硫代嗎啉-4-基、氮雜環辛烷-1-基、氮雜環丁烷-1-基、八氫吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基、[1,4]二氮雜環庚烷-1-基、吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、氧硫雜環己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呼基、二氮呼

基、噻氮呼基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫雜環戊烷基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啶基咪唑啉基、咪唑啶基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基、氮雜雙環[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基 喹嗪基及N-吡啶基脲。螺部分亦包括在此定義範疇內。其中2個環原子經側氧基(oxo，=O)部分取代之雜環基之實例為嘧啶酮基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。本文中雜環基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

術語「雜芳基」係指5、6或7員環之單價芳基，且包括具有5-20個原子且含有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子之稠環系統(其中至少一環為芳族環)。雜芳基之實例為吡啶基(包括例如2-羥基吡啶基)、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基(包括例如4-羥基嘧啶基)、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吚啉基、吲唑基、吲哚嗪基、酞嗪基、噠嗪基、三嗪基、異吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋呫基、苯并呋呫基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喏啉基、嗒啶基及呋喃并吡啶基。雜芳基視情況獨立地經一或多個本文所述之取代基取代。

雜環或雜芳基在可能之情況下可經碳(碳鍵聯)或氮(氮鍵聯)鍵結。舉例而言且不限於，碳鍵結之雜環或雜芳基在吡啶之2、3、4、5

或6位、噠嗪之3、4、5或6位、嘧啶之2、4、5或6位、吡嗪之2、3、5或6位、呋喃、四氫呋喃、硫代呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之2、3、4或5位、噁唑、咪唑或噻唑之2、4或5位、異噁唑、吡唑或異噻唑之3、4或5位、氮丙啶之2或3位、氮雜環丁烷之2、3或4位、喹啉之2、3、4、5、6、7或8位或異喹啉之1、3、4、5、6、7或8位上鍵結。

舉例而言且不限於，氮鍵結之雜環或雜芳基在氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉、1H-吲唑之1位、異吲哚或異吲哚啉之2位、嗎啉之4位及咔唑或β-咔啉之9位。

術語「治療(treat)」及「治療(treatment)」係指治療性治療，其中目標為減慢(減輕)不欲生理變化或病症，諸如關節炎或癌症發展或擴展。為達成本發明之目的，有益或所欲臨床結果包括(但不限於)減輕症狀、降低疾病程度、穩定(亦即不加重)疾病病況、延遲或減慢疾病進展、改善或緩和疾病病況及症狀緩解(無論部分還是全部)，無論可偵測還是不可偵測。「治療」亦可意謂與未接收治療下所預期之存活相比延長存活。需要治療者包括患有病狀或病症者。

短語「治療有效量」意謂本發明化合物(i)治療本文所述之特定疾病、病狀或病症，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作的量。在癌症情況下，治療有效量之藥物可減少癌細胞數目；減小腫瘤尺寸；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳終止)癌細胞浸潤至周邊器官；抑制(亦即在某種程度上減慢且較佳終止)腫瘤轉

移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上減輕一或多種與癌症相關之症狀。在藥物可預防生長及/或殺死存在之癌細胞的程度上，其可抑制細胞生長及/或具有細胞毒性。對於癌症療法，功效可例如藉由評估疾病進展時間(TTP)及/或確定反應速率(RR)來量測。

如本文所用之「發炎病症」可指過度或不受調節之發炎反應引起過度發炎症狀、主體組織損傷或組織功能喪失之任何疾病、病症或症候群。「發炎病症」亦指藉由白血球及/或嗜中性白血球趨化性流入介導之病理狀態。

如本文所用之「發炎」係指由組織損傷或破壞引起之局部保護反應，其用以破壞、削弱或隔開(隔離)有害劑與受傷組織。發炎尤其與白血球及/或嗜中性白血球趨化性流入相關聯。發炎可由病原性生物體及病毒感染及由非感染性方式(諸如外傷或心肌梗塞或中風後再灌注)、對外來抗原之免疫反應及自體免疫反應產生。因此，可用式I化合物治療之發炎病症涵蓋與特異性防禦系統之反應相關聯以及與非特異性防禦系統之反應相關聯的病症。

「特異性防禦系統」係指對特異性抗原之存在起反應之免疫系統組分。由特異性防禦系統之反應引起的發炎之實例包括對外來抗原之經典反應、自體免疫疾病及由T細胞介導之遲發型過敏性反應。慢性發炎疾病、實體移植組織及器官(例如腎及骨髓移植)之排斥反應及移植物抗宿主疾病(GVHD)為特異性防禦系統之發炎反應的其他實例。

如本文所用之術語「非特異性防禦系統」係指由無免疫記憶能力之白血球(例如顆粒性白血球及巨噬細胞)介導之發炎病症。至少部

分由非特異性防禦系統之反應引起的發炎之實例包括與諸如以下之病狀相關聯之發炎：成人(急性)呼吸窘迫症候群(ARDS)或多器官損傷症候群；再灌注損傷；急性絲球體腎炎；反應性關節炎；具有急性發炎組分之皮膚病；急性化膿性腦膜炎或其他中樞神經系統發炎病症，諸如中風；熱損傷；發炎性腸病；顆粒性白血球輸血相關症候群；及細胞因子誘發之毒性。

如本文所用之「自體免疫疾病」係指其中組織損傷與對身體自身成分之體液或細胞介導之反應有關的任一組病症。

如本文所用之「過敏性疾病」係指由過敏症引起之任何症狀、組織損傷或組織功能喪失。如本文所用之「關節炎疾病」係指特徵為可歸因於多種病因之關節發炎損害的任何疾病。如本文所用之「皮炎」係指特徵為可歸因於多種病因之皮膚發炎的任一大家族皮膚疾病。如本文所用之「移植排斥反應」係指特徵為移植及周圍組織功能喪失、疼痛、腫脹、白血球增多及血小板減少之針對移植組織(諸如器官或細胞(例如骨髓))之任何免疫反應。本發明之治療方法包括用於治療與發炎細胞活化相關聯之病症的方法。

「發炎細胞活化」係指發炎細胞(包括(但不限於)單核細胞、巨噬細胞、T淋巴細胞、B淋巴細胞、顆粒性白血球(亦即多形核白血球，諸如嗜中性白血球、嗜鹼性血球及嗜伊紅白血球)、肥大細胞、樹突狀細胞、蘭格漢氏細胞(Langerhans cell)及內皮細胞)中由增生性細胞反應之刺激(包括(但不限於)細胞因子、抗原或自體抗體)誘發、產生可溶性介體(包括(但不限於)細胞因子、氧自由基、酶、前列腺素類或血管活性胺)或細胞表面表現新或增加數目之介體(包括(但不限

於)主要組織相容性抗原或細胞黏著分子)。熟習此項技術者應瞭解此等細胞中此等表現型之一種或組合的活化可促進發炎病症之開始、永存或惡化。

術語「NSAID」為「非類固醇消炎藥」之縮寫且為一種具有止痛、退熱作用(降低升高之體溫及在不削弱意識下緩解疼痛)且在較高劑量下具有消炎作用(減少發炎)之治療劑。術語「非類固醇」用以區別此等藥物與類固醇，類固醇(在大量其他作用中)具有類似的抑制類廿烷酸、消炎作用。NSAID不常作為止痛劑，因為其為非麻醉劑。NSAID包括阿斯匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)及萘普生(naproxen)。NSAID通常指示用於治療存在疼痛及發炎之急性或慢性病狀。NSAID一般指示用於緩解以下病狀之症狀：類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性關節病(例如僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、急性痛風、痛經、轉移性骨痛、頭痛及偏頭痛、手術後疼痛、由發炎及組織損傷引起之輕度至中度疼痛、發熱、腸梗阻及腎絞痛。大部分NSAID充當酶環加氧酶之非選擇性抑制劑，抑制環加氧酶-1 (COX-1)與環加氧酶-2 (COX-2)同功異構酶。環加氧酶催化前列腺素及血栓素自花生四烯酸(本身藉由磷脂酶A2衍生自細胞磷脂雙層)形成。前列腺素在發炎過程中(尤其)用作信使分子。COX-2抑制劑包括賽利考昔(celecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、盧米考昔(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、羅非考昔及伐地考昔(valdecoxib)。

術語「癌症」係指或描述哺乳動物中通常特徵為不受調節之細胞生長的生理病狀。「腫瘤」包含一或多種癌細胞。癌症之實例包括

(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性疾病。該等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺之腺癌及肺之鱗狀癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃(gastric)或胃(stomach)癌(包括腸胃癌)、胰臟癌、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎臟或腎癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌瘤、肛門癌、陰莖癌以及頭頸部癌。

「血液科惡性疾病」(Hematological malignancies)(英國英語拼寫為「Haematological」malignancies)為影響血液、骨髓及淋巴結之癌症類型。因為此三者經由免疫系統密切聯繫，所以影響此三者中一者之疾病時常亦影響其他兩者：雖然淋巴瘤為淋巴結之疾病，但其時常波及骨髓，影響血液。血液科惡性疾病為惡性贅生物(「癌症」)，且其一般藉由血液學及/或腫瘤學專家治療。在一些中心中，「血液學/腫瘤學」為內科之單一分科，而在其他中心，其視為各別部門(亦存在外科及放射腫瘤學家)。並非所有血液學病症均為惡性(「癌」)；此等其他血液病狀亦可藉由血液學家控制。血液科惡性疾病可源自兩個主要血球譜系中之任一者：脊髓及淋巴樣細胞株。骨髓細胞株通常產生顆粒性白血球、紅血球、血小板、巨噬細胞及肥大細胞；淋巴樣細胞株產生B、T、NK及漿細胞。淋巴瘤、淋巴細胞性白血病及骨髓瘤來自淋巴樣細胞株，而急性及慢性骨髓性白血病、脊髓發育不良症候群及脊髓增生疾病源於脊髓。白血病包括急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢

性骨髓性白血病(CML)、急性單核細胞性白血病(AMOL)及小淋巴細胞性淋巴瘤(SLL)。淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)(所有四個亞型)及非霍奇金氏淋巴瘤(所有亞型)。

「化學治療劑」為無論作用機制如何，適用於治療癌症之化合物。化學治療劑之類別包括(但不限於)：烷基化劑、抗代謝物、紡錘體抑制劑植物鹼、細胞毒性/抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、抗體、光敏劑及激酶抑制劑。化學治療劑包括用於「靶向療法」及習知化學療法中之化合物。化學治療劑之實例包括：厄羅替尼(erlotinib)(TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)、多西紫杉醇(docetaxel)(TAXOTERE®，Sanofi-Aventis)、5-FU(氟尿嘧啶(fluorouracil)、5-氟尿嘧啶，CAS No. 51-21-8)、吉西他濱(gemcitabine)(GEMZAR®，Lilly)、PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9，Pfizer)、順鉑(cisplatin)(順-二胺、二氯鉑(II)，CAS No. 15663-27-1)、卡鉑(carboplatin) (CAS No. 41575-94-4)、太平洋紫杉醇(paclitaxel) (TAXOL®，Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®，Genentech)、替莫唑胺(temozolomide)(4-甲基-5-側氧基-2,3,4,6,8-五氮雜雙環[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲醯胺，CAS No. 85622-93-1，TEMODAR®、TEMODAL®，Schering Plough)、他莫昔芬(tamoxifen)((*Z*)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]-*N*,*N*-二甲基乙胺、NOLVADEX®、ISTUBAL®、VALODEX®)及小紅黴(doxorubicin)(ADRIAMYCIN®)、Akti-1/2、HPPD及雷帕黴素(rapamycin)。

化學治療劑之更多實例包括：奧沙利鉑(oxaliplatin)

(ELOXATIN® ， Sanofi) 、 硼 替 佐 米 (bortezomib)(VELCADE® ， Millennium Pharm.) 、 舒 尼 替 尼 (sutent)(SUNITINIB® 、 SU11248 ， Pfizer) 、 來 曲 唑 (letrozole)(FEMARA® ， Novartis) 、 甲 磺 酸 伊 馬 替 尼 (imatinib mesylate)(GLEEVEC® ， Novartis) 、 XL-518 (Mek抑 制 劑 ， Exelixis ， WO 2007/044515) 、 ARRY-886 (Mek抑 制 劑 、 AZD6244 ， Array BioPharma, Astra Zeneca) 、 SF-1126 (PI3K抑 制 劑 ， Semafore Pharmaceuticals) 、 BEZ-235 (PI3K抑 制 劑 ， Novartis) 、 XL-147 (PI3K 抑 制 劑 ， Exelixis) 、 PTK787/ZK 222584 (Novartis) 、 氟 維 司 群 (fulvestrant)(FASLODEX® ， AstraZeneca) 、 甲 醯 四 氫 葉 酸 (leucovorin)(亞 葉 酸) 、 雷 帕 黴 素 (西 羅 莫 司 (sirolimus) 、 RAPAMUNE® ， Wyeth) 、 拉 帕 替 尼 (lapatinib) (TYKERB® 、 GSK572016 ， Glaxo Smith Kline) 、 洛 那 法 尼 (lonafarnib)(SARASAR™、 SCH 66336， Schering Plough)、索拉非尼 (sorafenib)(NEXAVAR® 、 BAY43-9006 ， Bayer Labs) 、 吉 非 替 尼 (gefitinib)(IRESSA® ， AstraZeneca) 、 伊 立 替 康 (irinotecan)(CAMPTOSAR® 、 CPT-11 ， Pfizer) 、 替 吡 法 尼 (tipifarnib)(ZARNESTRA™， Johnson & Johnson)、ABRAXANE™(無 十六醇聚氧乙烯醚(Cremophor-free))、太平洋紫杉醇之白蛋白工程奈 米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il)、凡 德他尼(vandetanib)(rINN、 ZD6474、 ZACTIMA® ， AstraZeneca)、苯 丁酸氮芥(chloranmbucil)、 AG1478、 AG1571 (SU 5271 ; Sugen)、坦 西 莫 司 (temsirolimus)(TORISEL® ， Wyeth) 、 帕 唑 帕 尼 (pazopanib) (GlaxoSmithKline)、卡福胺德(canfosfamide)(TELCYTA® ， Telik)、噻

替派(thiotepa)及環磷醯胺(cyclosphosphamide)(CYTOXAN®、NEOSAR®)；烷基磺酸酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridine)，諸如苯多帕(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美曲多帕(meturedopa)及優多帕(uredopa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(triethylenephosphoramide)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramide)及三羥甲基三聚氰胺(trimethylomelamine)；多聚乙醯(acetogenin)(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓撲替康(topotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡利司汀(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；自念珠藻環肽(cryptophycin)(尤其自念珠藻環肽1及自念珠藻環肽8)；多拉司他汀(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；軟珊瑚醇(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、氧化氮芥鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、氯乙環磷醯胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯尿黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛

莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及拉尼司汀(ranimnustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如加里剎黴素(calicheamicin)、加里剎黴素γ1I、加里剎黴素ωI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186)；達內黴素(dynemicin)、達內黴素A；雙膦酸鹽(bisphosphonate)，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新制癌菌素發色團(neocarzinostatin chromophore)及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、奧沙黴素(authramycin)、氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycin)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉比星(carabicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、嗎啉基-小紅黴、氰基嗎啉基-小紅黴、2-吡咯啉基-小紅黴及去氧小紅黴)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、奈莫柔比星(nemorubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲佐菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤

(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如環胞苷(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫佛(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿核苷(floxuridine)；雄激素，諸如二甲睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺藥物，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolinic acid)；醋葡內酯(aceglatone)；醛磷醯胺苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；本曲布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；伊達曲沙鹽(edatraxate)；地佛芳胺(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；伊佛尼斯(elfornithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；乙環氧啶(etoglucid)；硝酸鎵(gallium nitrate)；羥基脲(hydroxyurea)；香菇多糖(lentinan)；洛尼達寧(lonidainine)；美登素類(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；丙脒腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫比達莫(mopidanmol)；尼曲寧(nitraerine)；噴司他汀(pentostatin)；苯奈米特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼毒素(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼

(procarbazine)；PSK®多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；丙亞胺(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細格孢氮雜酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺(2,2',2''-trichlorotriethylamine)；單端孢黴烯(trichothecene)(尤其T-2毒素、維拉醋星(verracurin)A、桿孢菌素(roridin)A及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；氮烯唑胺(dacarbazine)；甘露氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；雙溴丙基哌嗪(pipobroman)；伽斯托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside(「Ara-C」))；環磷醯胺；噻替派；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春花鹼(vinblastine)；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼(vincristine)；長春瑞濱(vinorelbine)(NAVELBINE®)；諾消靈(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素；胺基喋呤(aminopterin)；卡培他濱(capecitabine)(XELODA®，Roche)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(difluoromethylornithine) (DMFO)；類視黃醇(retinoid)，諸如視黃酸(retinoic acid)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」之定義亦包括：(i)用於調節或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、雷諾昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬(4-

hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬(trioxifene)、凱奧昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON®（檸檬酸托瑞米芬(toremifine citrate)）；(ii)抑制酶芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中雌激素產生，諸如例如(4(5)-咪唑、胺魯米特(aminoglutethimide)、MEGASE®（甲地孕酮(megestrol acetate)）、AROMASIN®（依西美坦(exemestane)；Pfizer)、佛美司坦(formestanie)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®（伏羅唑(vorozole)）、FEMARA®（來曲唑(letrozole)；Novartis)及ARIMIDEX®（阿那曲唑(anastrozole)；AstraZeneca)；(iii)抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮脯利特(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine)(1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；(iv)蛋白激酶抑制劑，諸如MEK抑制劑(WO 2007/044515)；(v)脂質激酶抑制劑；(vi)反義寡核苷酸，尤其抑制與異常細胞增殖相關之信號傳導路徑中基因表現之反義寡核苷酸，例如PKC-α、Raf及H-Ras，諸如奧利默森(oblimersen)(GENASENSE®，Genta Inc.)；(vii)核糖酶，諸如VEGF表現抑制劑(例如ANGIOZYME®)及HER2表現抑制劑；(viii)疫苗，諸如基因療法疫苗，例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®及VAXID®；PROLEUKIN® rIL-2；拓撲異構酶1抑制劑，諸如LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；(ix)抗血管生成劑，諸如貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN®，Genentech)；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸及衍生物。

「化學治療劑」亦包括治療抗體，諸如阿侖單抗(alemtuzumab)(Campath)、貝伐單抗(bevacizumab)(AVASTIN®，

Genentech)；西妥昔單抗(cetuximab)(ERBITUX®，Imclone)；帕尼單抗(panitumumab)(VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗(rituximab)(RITUXAN®，Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠單抗(pertuzumab)(OMNITARG™、2C4，Genentech)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗(tositumomab)(Bexxar，Corixia)及抗體藥物結合物吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®，Wyeth)。

具有作為化學治療劑與本發明之Btk抑制劑組合之治療潛能的人類化單株抗體包括：阿侖單抗(alemtuzumab)、阿泊珠單抗(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿特珠單抗(atlizumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、貝伐單抗、比伐單抗美他辛(bivatuzumab mertansine)、卡妥珠單抗美他辛(cantuzumab mertansine)、西利珠單抗(cedelizumab)、賽妥珠單抗(certolizumab pegol)、司福珠單抗(cidfusituzumab)、司妥珠單抗(cidtuzumab)、達珠單抗(daclizumab)、依庫珠單抗(eculizumab)、依法珠單抗(efalizumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、厄利珠單抗(erlizumab)、非維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、吉妥珠單抗奧唑米星、英妥珠單抗奧唑米星(inotuzumab ozogamicin)、易普利單抗(ipilimumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊珠單抗(mepolizumab)、莫塔珠單抗(motavizumab)、莫妥珠單抗(motovizumab)、那他珠單抗(natalizumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、諾洛珠單抗(nolovizumab)、努馬珠單抗(numavizumab)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab)、奧馬珠單抗

(omalizumab)、帕利珠單抗(palivizumab)、帕考珠單抗(pascolizumab)、派福珠單抗(pecfusituzumab)、派妥珠單抗(pectuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、培克珠單抗(pexelizumab)、拉利珠單抗(ralivizumab)、蘭尼單抗(ranibizumab)、瑞維珠單抗(reslivizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)、瑞斯珠單抗(resyvizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、盧利珠單抗(ruplizumab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、希普利珠單抗(siplizumab)、索土珠單抗(sontuzumab)、替他珠單抗(tacatuzumab tetraxetan)、他多珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、特菲珠單抗(tefibazumab)、托珠單抗(tocilizumab)、托拉珠單抗(toralizumab)、曲妥珠單抗、圖可珠單抗塞莫盧星(tucotuzumab celmoleukin)、圖庫珠單抗(tucusituzumab)、烏馬珠單抗(umavizumab)、烏珠單抗(urtoxazumab)及維司珠單抗(visilizumab)。

「代謝物」為經由所說明之化合物或其鹽在體內代謝而產生之產物。化合物之代謝物可使用此項技術中已知之常規技術鑑別且其活性使用諸如本文所述之測試的測試測定。該等產物可由例如所投化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺、酯化、去酯化、酶裂解及其類似作用產生。因此，本發明包括本發明化合物之代謝物，包括藉由包含以下之方法產生之化合物：使本發明之式I化合物與哺乳動物接觸一段足以產生其代謝產物之時間。

術語「藥品說明書」用以指照例包括在治療產品之商業包裝內的說明書，其含有有關關於使用該等治療產品之適應症、用法、劑量、投藥、禁忌症及/或警告的資訊。

術語「對掌性」係指具有不可重疊鏡像搭配物性質之分子，而術語「非對掌性」係指可與其鏡像搭配物重疊之分子。

術語「立體異構體」係指具有相同化學組成，但原子或基團之空間排列不同的化合物。

「非對映異構體」係指具有兩個或兩個以上對掌性中心且分子不彼此互為鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同的物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質及反應性。非對映異構體之混合物可在諸如電泳及層析之高解析度分析程序下分離。

「對映異構體」係指彼此為不能重疊之鏡像的化合物之兩個立體異構體。

本文所用之立體化學定義及約定一般遵循S. P. Parker編輯, *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及Eliel, E.及Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明之化合物可含有不對稱或對掌性中心，因此以不同立體異構形式存在。意欲本發明化合物之所有立體異構形式(包括但不限於非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物，諸如外消旋混合物)成為本發明之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其能夠使平面偏振光之平面旋轉。在描述光學活性化合物時，以字首D及L或*R*及*S*表示分子相對於其對掌性中心之絕對組態。字首d及l或(+)及(-)用以表示化合物使平面偏振光旋轉之方向，其中(-) 或l意謂化合物左旋。字首為(+)或d之化合物為右旋。對於既定化學結構，此等立體異構體除彼此互為鏡像外，其餘均一致。特定立體異構體亦可稱

為對映異構體，且該等異構體之混合物時常稱為對映異構體混合物。對映異構體之50:50混合物稱為外消旋混合物或外消旋體，其可能發生在無立體選擇或立體特異性之化學反應或製程中。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指兩種對映異構物質之等莫耳混合物，無光學活性。對映異構體可藉由諸如超臨界流體層析(SFC)之對掌性分離方法自外消旋混合物分離。分離之對映異構體中對掌性中心之組態分配可為暫定的，且係以例示之目的描繪於表1結構中，仍待諸如X射線結晶數據之立體化學測定。

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

術語「醫藥學上可接受之鹽」表示在生物學上或其他方面合乎需要之鹽。醫藥學上可接受之鹽包括酸與鹼加成鹽。短語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物必須在化學及/或毒理學上與構成調配物之其他成分及/或用其治療之哺乳動物相容。

術語「醫藥學上可接受之酸加成鹽」表示與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸之無機酸及選自以下之有機酸形成的醫藥學上可接受之鹽：脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類別之有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、乙二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲

酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、恩波酸(embonic acid)、苯乙酸、甲烷磺酸「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。

術語「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」表示與有機鹼或無機鹼形成之醫藥學上可接受之鹽。可接受之無機鹼之實例包括鈉鹽、鉀鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽及鋁鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼的鹽包括以下各物之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、三羥甲基胺基甲烷、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶及多元胺樹脂。

「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明化合物締合或複合。形成溶劑合物之溶劑之實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

術語「EC_{50}」為半最大有效濃度，且表示在活體內獲得特定作用最大值之50%所需之特定化合物的血漿濃度。

術語「Ki」為抑制常數且表示特定抑制劑對受體之絕對結合親和力。其使用競爭結合分析量測且等於在不存在競爭配位體(例如放射性配位體)的情況下特定抑制劑佔據50%受體之濃度。Ki值可對數轉變成pKi值(-log Ki)，其中值愈高，按指數規律指示效力愈大。

術語「IC_{50}」為半最大抑制濃度，且表示在活體外獲得生物過程50%抑制所需之特定化合物的濃度。IC_{50}值可對數轉變成pIC_{50}值(-log

IC_{50})，其中值愈高，按指數規律指示效力愈大。IC_{50}值並非絕對值，而是視實驗條件(例如所用濃度)而定，且可使用陳-普魯夫方程式(Cheng-Prusoff equation)轉變成絕對抑制常數(Ki)(Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099)。可計算其他抑制參數百分比，諸如IC_{70}、IC_{90}等。

術語「本發明之化合物」及「本發明化合物」及「式I化合物」包括式I化合物及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物及醫藥學上可接受之鹽及前藥。

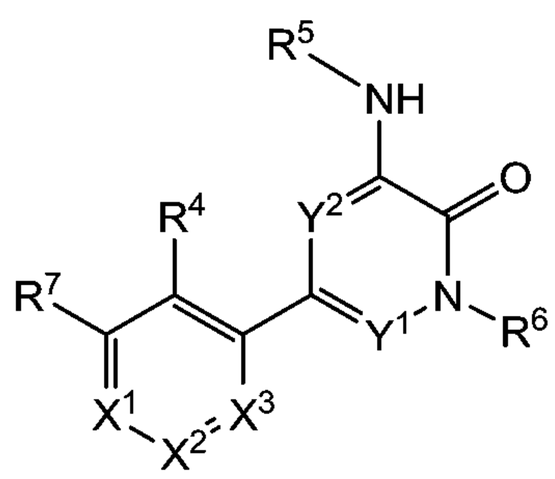
本文給出之任何式或結構(包括式I化合物)亦意欲表示該等化合物之水合物、溶劑合物及多晶型物以及其混合物。

本文給出之任何式或結構(包括式I化合物)亦意欲表示化合物之未標記形式以及同位素標記形式。同位素標記化合物具有由本文給出之式描述之結構，例外之處為一或多個原子經具有所選擇原子質量或質量數之原子置換。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2H (氘、D)、3H (氚)、11C、13C、14C、15N、18F、31P、32P、35S、36Cl及125I。本發明之各種同位素標記化合物例如為併入諸如3H、13C及14C之放射性同位素之化合物。該等同位素標記化合物可用於代謝研究；反應動力學研究；偵測或成像技術，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或患者之放射性治療。氘標記或取代之本發明治療化合物可具有關於分佈、代謝及排泄(ADME)提高之DMPK (藥物代謝及藥物動力學)性質。經諸如氘之重同位素取代可提供某些由代謝穩定性更大產

生之治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需求減少。18F標記化合物可用於PET或SPECT研究。本發明之同位素標記化合物及其前藥一般可藉由進行在下述流程或實例及製備中揭示之程序，用可易得到的同位素標記試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。此外，用較重同位素，尤其用氘(亦即2H或D)取代可得到由代謝穩定性更大產生之某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量需求減小或治療指數改良。應瞭解，在此情形下，氘視為式(I)化合物中之取代基。此類重同位素(特別氘)之濃度可由同位素增濃因素定義。在本發明之化合物中，未特別指定為特定同位素之任何原子均意謂表示該原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當一位置特別指定為「H」或「氫」時，應瞭解該位置具有在其天然豐度同位素組成下之氫。因此，在本發明之化合物中，特別指定為氘(D)之任何原子均意謂表示氘。

雜芳基吡啶酮及氮雜吡啶酮化合物

本發明提供式I (包括式Ia-Ii)之雜芳基吡啶酮及氮雜吡啶酮化合物，及其醫藥調配物，其可用於治療由Btk激酶調節之疾病、病狀及/或病症：



I

包括其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1為CR^1或N；

X^2為CR^2或N；

X^3為CR^3或N；

其中X^1、X^2及X^3中之一者或兩者為N；

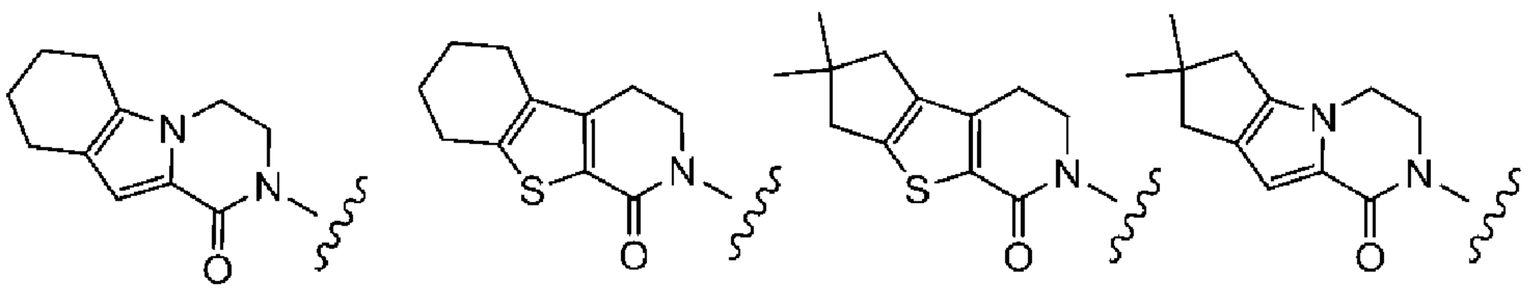
R^1、R^2及R^3係獨立地選自H、F、Cl、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、-OH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2OH$及C_1-C_3烷基；

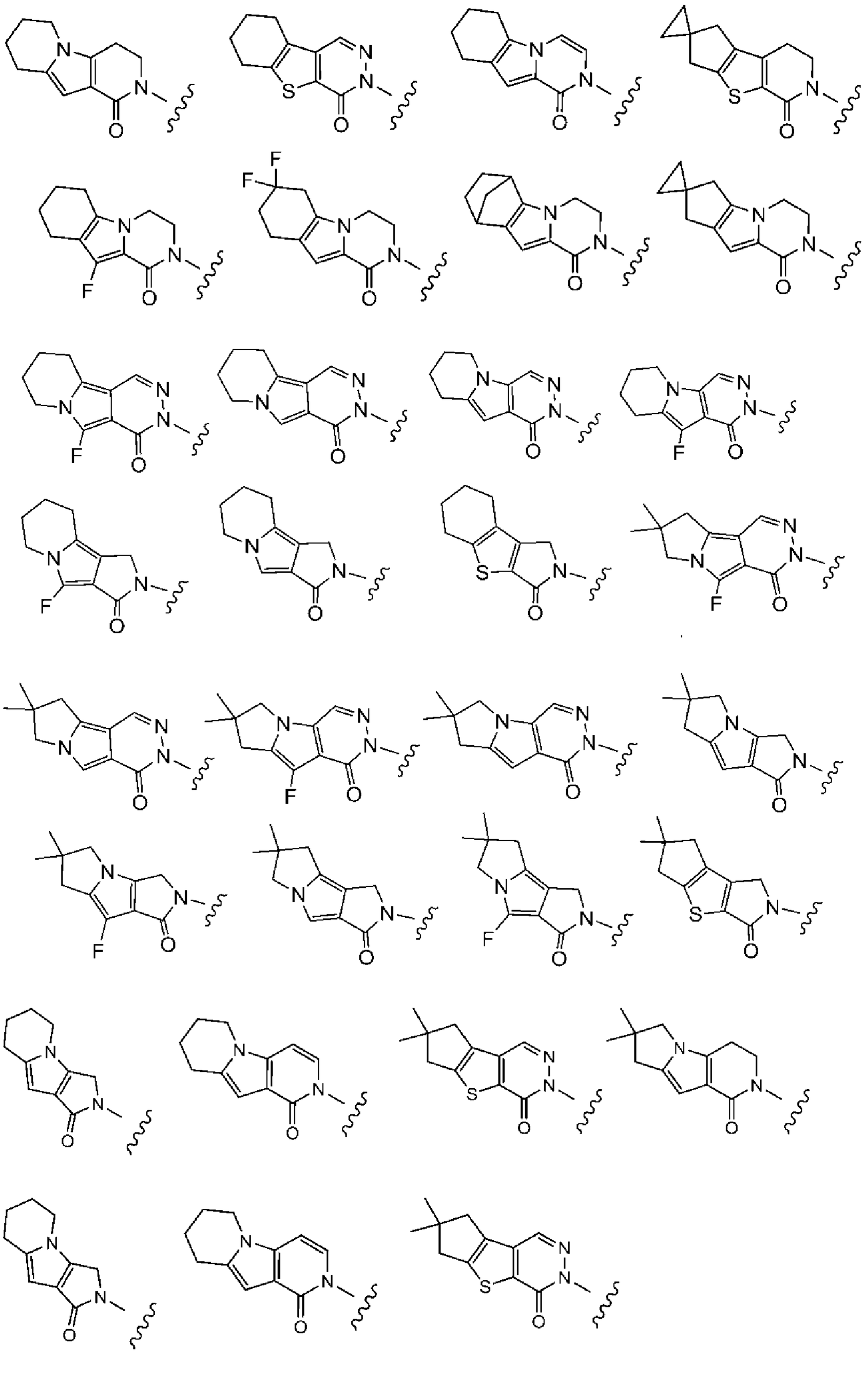
R^4係選自H、F、Cl、CN、$-CH_2OH$、$-CH(CH_3)OH$、$-C(CH_3)_2OH$、$-CH(CF_3)OH$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CH_2CHF_2$、$-CF_3$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NHC(O)CH_3$、-OH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、環丙基、環丙基甲基、1-羥基環丙基、咪唑基、吡唑基、3-羥基-氧雜環丁烷-3-基、氧雜環丁烷-3-基及氮雜環丁烷-1-基；

R^5為視情況經取代之C_6-C_{20}芳基、C_3-C_{12}碳環基、C_2-C_{20}雜環基、C_1-C_{20}雜芳基、-(C_6-C_{20}芳基)-(C_2-C_{20}雜環基)、-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_2-C_{20}雜環基)、-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_2-C_{20}雜環基)-(C_2-C_{20}雜環基)、-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_2-C_{20}雜環基)-(C_1-C_6烷基)、-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_1-C_6烷基)、-(C_2-C_{20}雜環基)-(C_1-C_6烷基)、-(C_2-C_{20}雜環基)-(C_3-C_{12}碳環基)、-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_3-C_{12}碳環基)或-(C_1-C_{20}雜芳基)-C(=O)-(C_2-C_{20}雜環基)；

R^6為H、F、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-NH_2$或-OH；

R^7係選自以下結構：



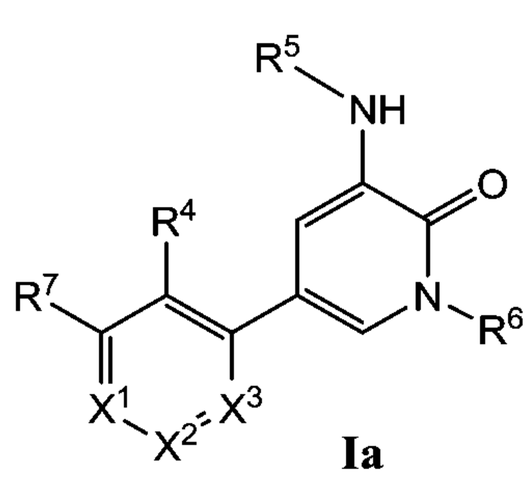


其中波形線指示連接位點；且

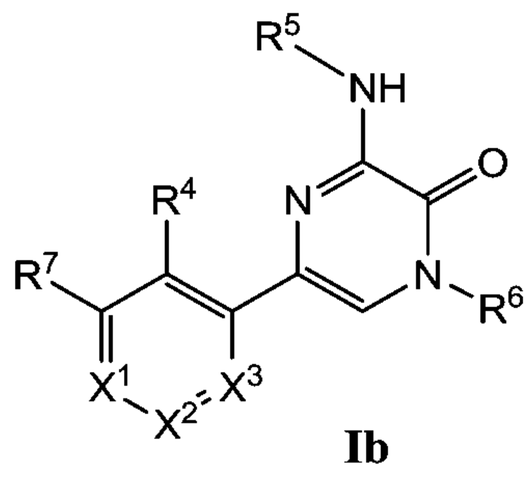
Y^1及Y^2係獨立地選自CH及N，其中Y^1及Y^2不各為N；

其中烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經一或多個獨立地選自以下各基之基團取代：F、Cl、Br、I、-CN、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-CH_2CH_2OH、-$C(CH_3)_2OH$、-$CH(OH)CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2SO_2CH_3$、-$CH_2OP(O)(OH)_2$、-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CHF_2、-$CH(CH_3)CN$、-$C(CH_3)_2CN$、-CH_2CN、-CO_2H、-$COCH_3$、-CO_2CH_3、-$CO_2C(CH_3)_3$、-$COCH(OH)CH_3$、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_2CONH_2$、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHCOCH_3$、-$N(CH_3)COCH_3$、-$NHS(O)_2CH_3$、-$N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$、-$N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$、-$NO_2$、=O、-OH、-$OCH_3$、-$OCH_2CH_3$、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$OCH_2CH_2OH$、-$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$OP(O)(OH)_2$、-$S(O)_2N(CH_3)_2$、-$SCH_3$、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_3H$、環丙基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基、N-甲基-N-氧雜環丁烷-3-基胺基、氮雜環丁烷-1-基甲基及嗎啉基。

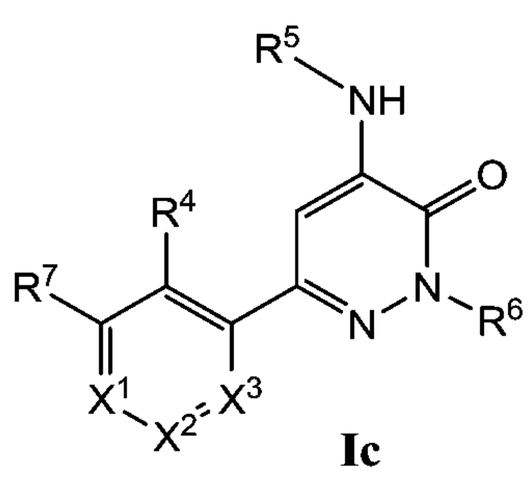
式I化合物之例示性實施例包括式**Ia-c**化合物：



Ia



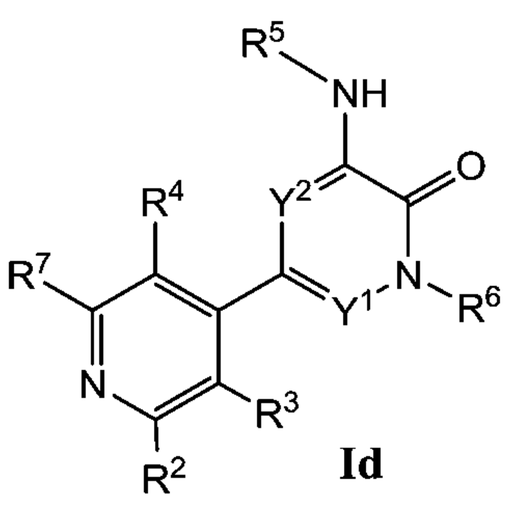
Ib



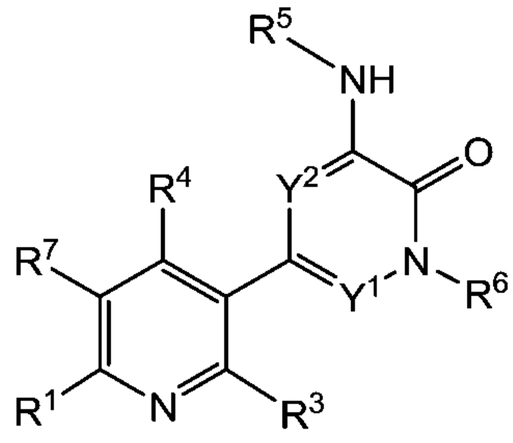
Ic

。

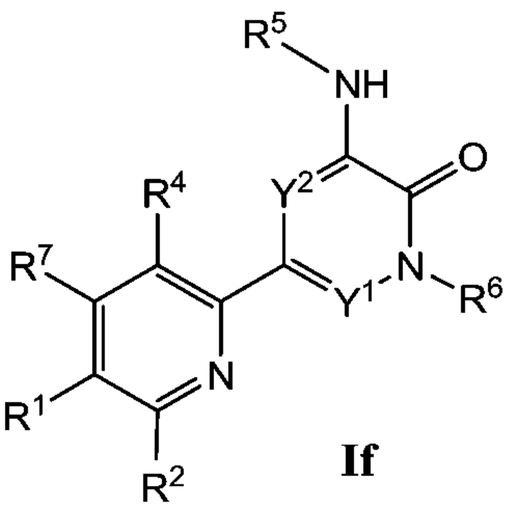
式I化合物之例示性實施例亦包括式**Id-i**化合物：



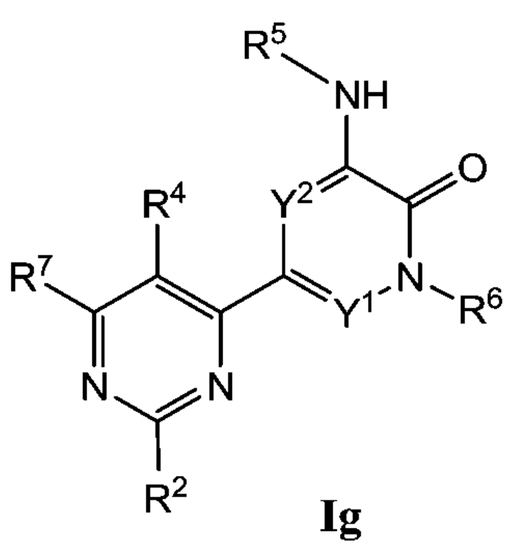
Id



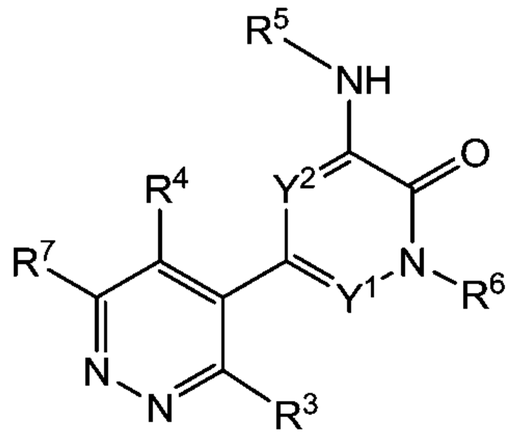
Ie



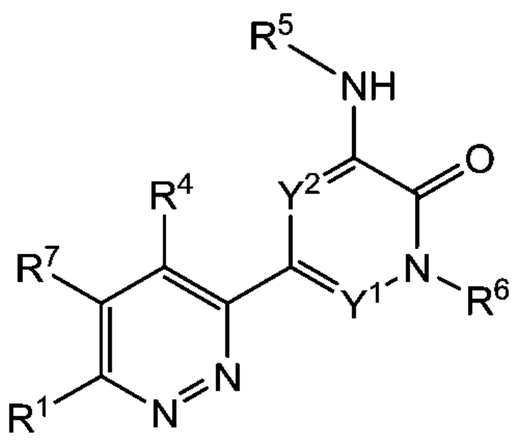
If



Ig



Ih



Ii

。

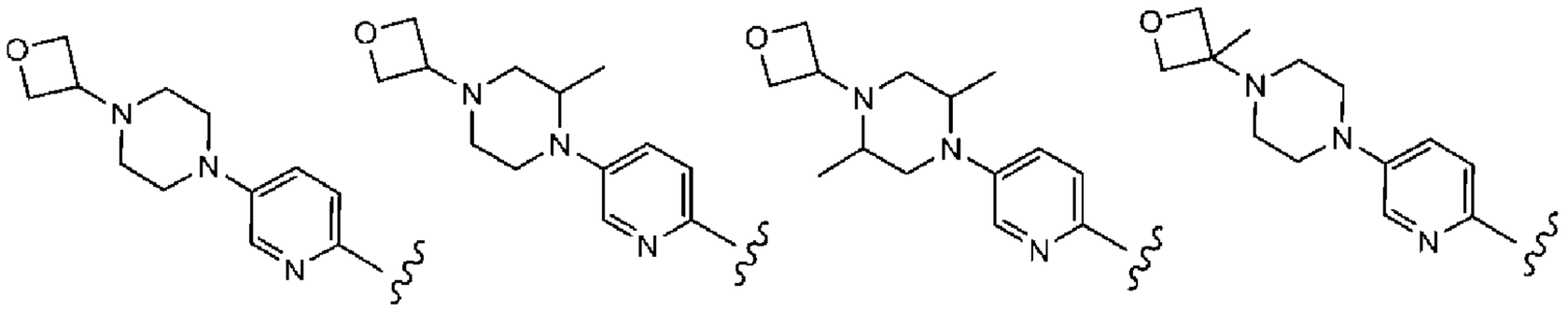
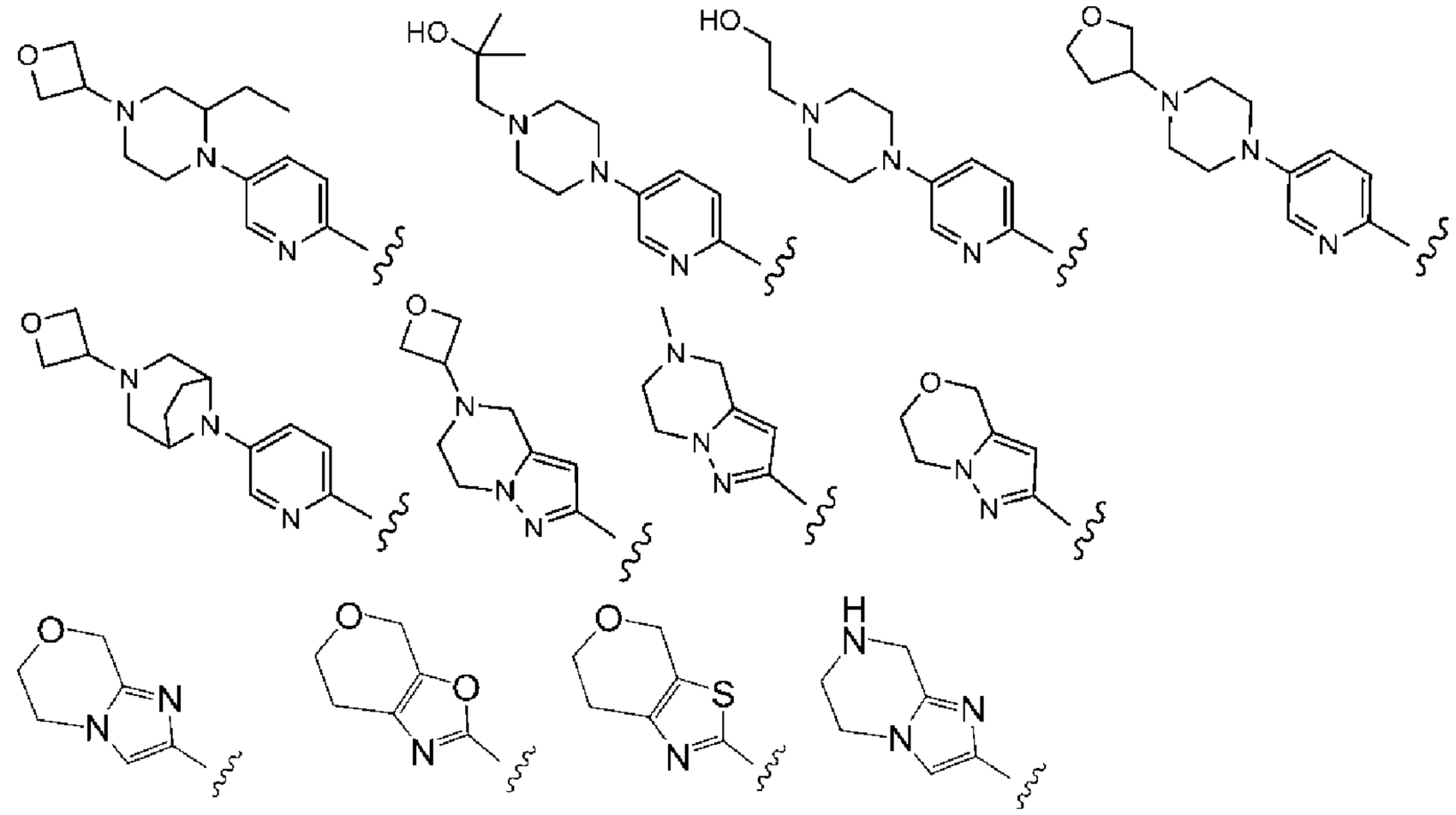
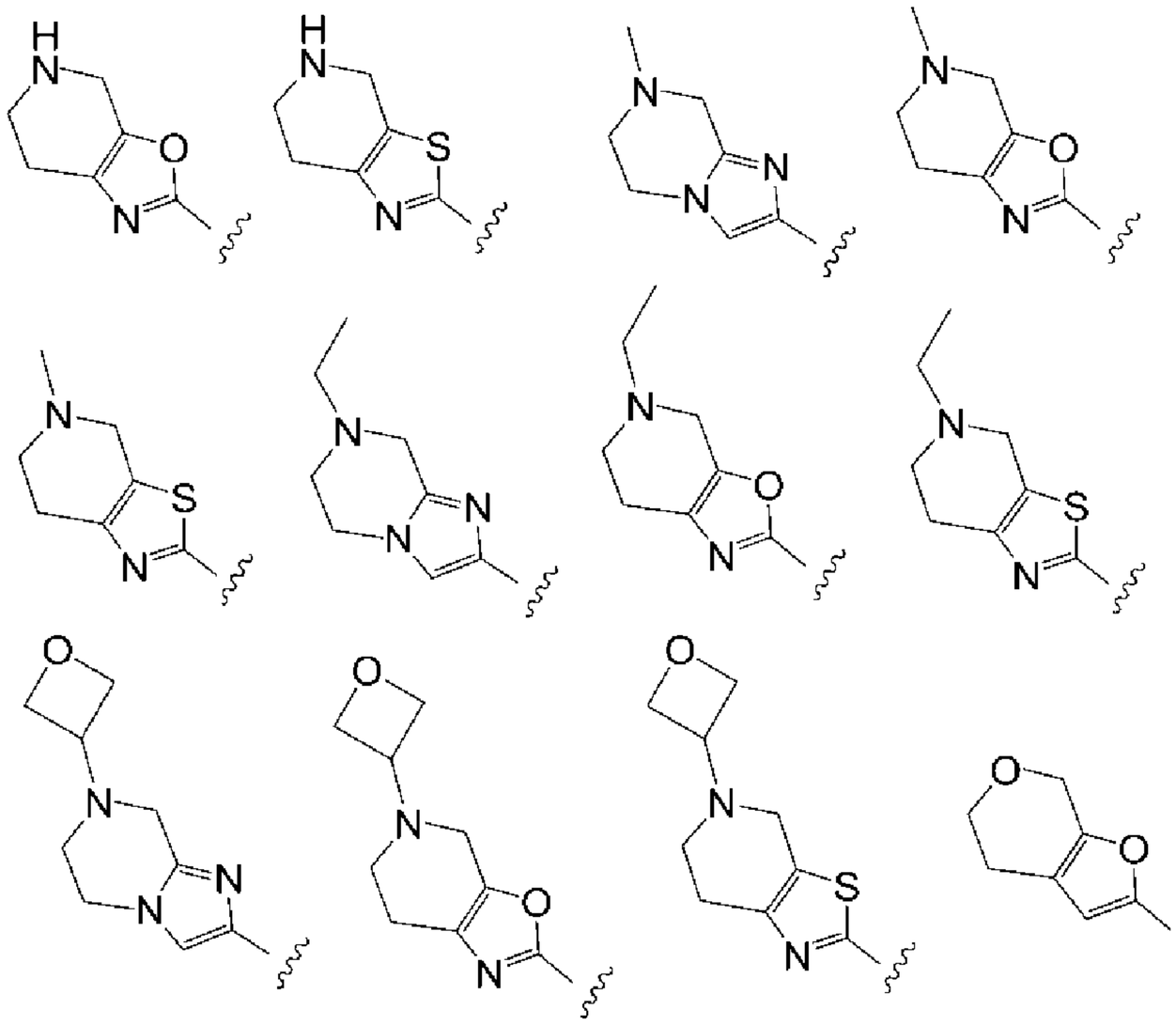
式化合物之例示性實施例包括其中X^1為N，X^1為N，X^1為N，X^1及X^3為N，X^1及X^2為N，或X^2及X^3為N，如式**Ic-Ii**中所示。

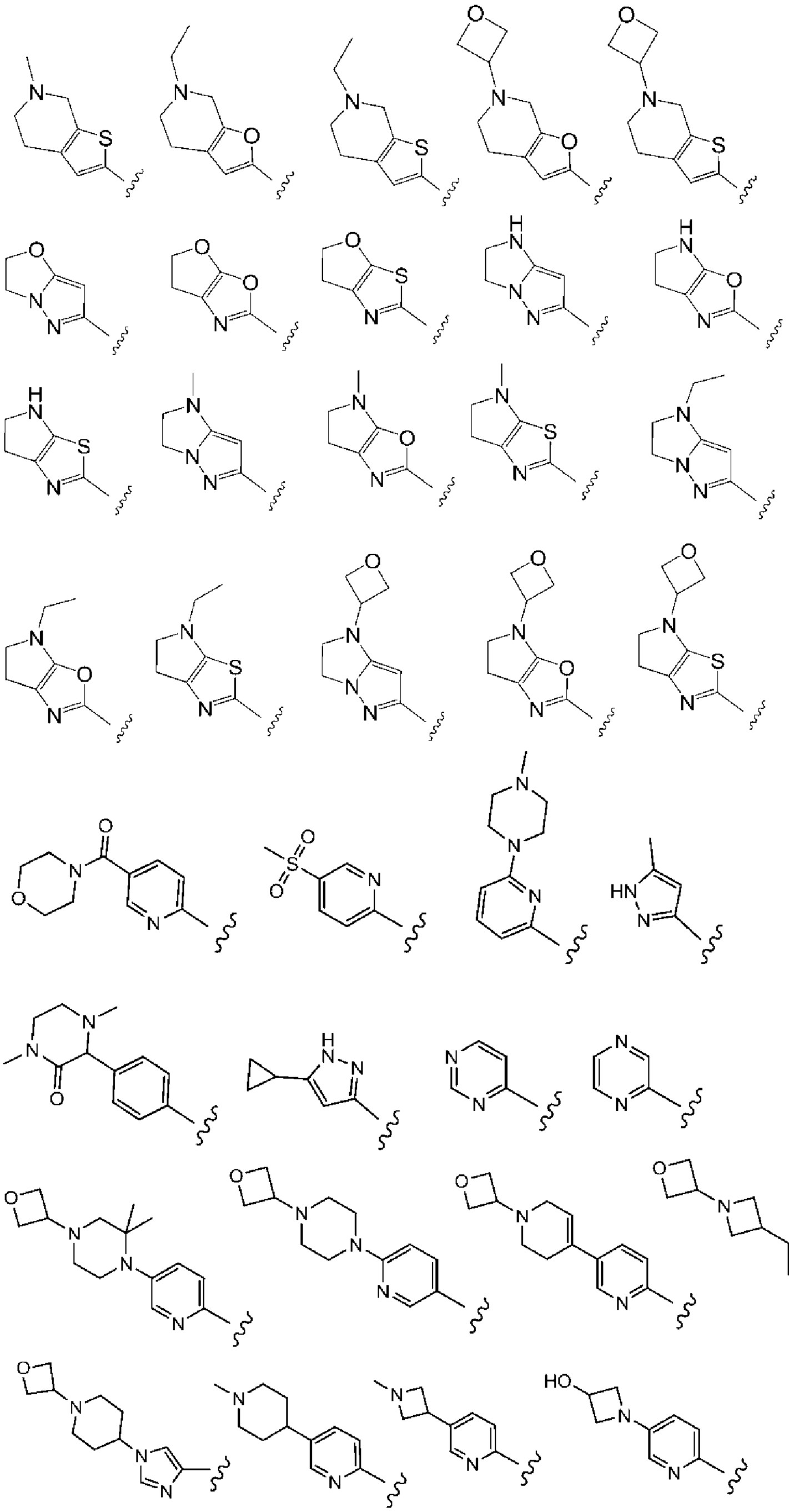
式I化合物之例示性實施例包括其中R^5為視情況經取代之C_1-C_{20}雜芳基，其選自吡唑基、吡啶基、嘧啶基、5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基、6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基及1-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基。

式I化合物之例示性實施例包括其中R^5為-(C_1-C_{20}雜芳基)-(C_2-C_{20}雜環基)，其中雜芳基為視情況經取代之吡啶基且雜環基為視情況經取代之哌嗪基。

式I化合物之例示性實施例包括其中R^5為苯基，視情況經一或多個選自F、Cl、-CH_3、-$S(O)_2CH_3$、環丙基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及嗎啉基之基團取代。

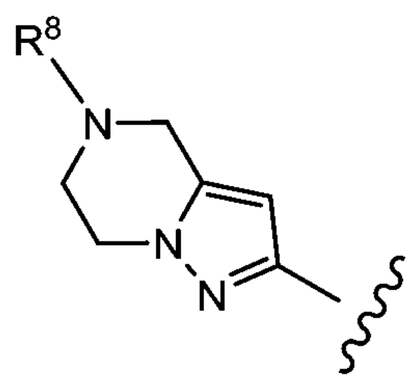
式I化合物之例示性實施例包括其中R^5選自以下結構：



其中波形線指示連接位點。

式I化合物之例示性實施例包括其中R^5為：



其中R^8係選自H、$-CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CHF_2$、$-CH(CH_3)CN$、$-C(CH_3)_2CN$、$-CH_2CN$、$-C(O)CH_3$、$-C(O)CH_2CH_3$、$-C(O)CH(CH_3)_2$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-OH$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、環丙基及氧雜環丁烷基。

式I化合物之例示性實施例包括其中R^6為CH_3。

式I化合物之例示性實施例包括其中Y^1為CH且Y^2為N，Y^1為N且Y^2為CH，Y^1及Y^2各為CH，或Y^1及Y^2各為CH且R^6為CH_3。

式I化合物之例示性實施例包括表1及2中之化合物。

本發明之式I化合物可含有不對稱或對掌性中心，因此以不同立體異構形式存在。意欲本發明化合物之所有立體異構形式(包括但不限於非對映異構體、對映異構體及滯轉異構體以及其混合物，諸如外消旋混合物)成為本發明之一部分。

另外，本發明涵蓋所有非對映異構體，包括順-反(幾何)及構形異構體。舉例而言，若式I化合物併有雙鍵或稠環，則順式及反式-形式以及其混合物涵蓋於本發明範疇內。

在本文所示之結構中，在未說明任何特定對掌性原子之立體化學的情況下，涵蓋所有立體異構體且包括其作為本發明之化合物。在立體化學用表示特定組態之實心楔線或虛線說明的情況下，立體異構體如此說明及定義。

本發明之化合物可以非溶合形式以及與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)形成之溶合形式存在，且意欲本發明涵蓋溶合形式與非溶合形式。

本發明之化合物亦可以不同互變異構形式存在，且所有該等形式均涵蓋於本發明範疇內。術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指經由低能量障壁可互相轉換之具有不同能量的結構異構體。舉例而言，質子互變異構體(亦稱質子轉移互變異構體)包括經由質子轉移互相轉換，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價鍵互變異構體包括藉由一些成鍵電子重組互相轉換。

生物學評價

式I化合物作為酶活性(或其他生物活性)抑制劑之相對功效可藉由確定各化合物在預定程度上抑制活性的濃度，接著比較該等結果來確定。通常，較佳確定在生物化學分析中抑制50%活性之濃度，亦即50%抑制濃度或「IC_{50}」。確定IC_{50}值可使用此項技術中已知之習知技術實現。一般而言，IC_{50}可藉由量測既定酶在一系列濃度所研究抑制劑存在下之活性來確定。實驗獲得之酶活性值接著相對於所用抑制劑濃度繪圖。顯示50%酶活性(與在任何抑制劑不存在下之活性相比)之抑制劑濃度視為IC_{50}值。類似地，其他抑制濃度可經由適當活性確定來定義。舉例而言，在一些情況下，需要確定90%抑制濃度，亦即IC_{90}等。

式I化合物藉由標準生物化學Btk激酶分析測試(實例901)。

可用於測試式I化合物之標準細胞Btk激酶分析的一般程序為拉莫斯細胞(Ramos Cell) Btk分析(實例902)。

使用自Balb/c小鼠之脾純化之B細胞，標準細胞B細胞增殖分析可用於測試式I化合物(實例903)。

使用自Balb/c小鼠之脾純化之T細胞，標準T細胞增殖分析可用於測試式I化合物(實例904)。

針對B細胞活性之抑制，可使用自8-16週大之Balb/c小鼠之脾純化的全部小鼠脾細胞，對式I化合物進行CD86抑制分析(實例905)。

可對式I化合物進行B-ALL細胞存活分析以量測培養物中活B-ALL細胞之數目(實例906)。

可對式I化合物進行CD69全血分析以確定化合物抑制由表面IgM

與山羊F(ab')2抗-人類IgM交聯所活化之人類全血中B淋巴細胞產生CD69的能力(實例907)。CD69為參與淋巴細胞轉移及細胞因子分泌之II型C型凝集素。CD69表現代表白血球活化之最早有用指示物之一，且經由轉錄活化快速誘發其(Vazquez等人(2009) Jour. of Immunology 2009年10月19日公開，doi:10.4049/jimmunol.0900839)。選擇性Btk抑制劑濃度依賴性抑制抗原受體刺激會誘發淋巴細胞活化標記物CD69之細胞表面表現(Honigberg等人(2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107(29):13075-13080)。因此，選擇性Btk抑制劑抑制CD69可與某些B細胞病症之治療功效相關。表1及2中顯示例示性式I化合物之CD69人類血液FACS IC_{70}值。

式I例示性化合物之細胞毒性或抑制細胞生長活性可如下量測：在細胞培養基中建立增殖哺乳動物腫瘤細胞株，添加式I化合物，培養細胞約6小時至約5天之時間；及量測細胞活力(實例908)。基於細胞之活體外分析用以量測活力，亦即增殖(IC_{50})、細胞毒性(EC_{50})及細胞凋亡之誘發(卡斯蛋白酶活化)，且可用於預測針對血液科惡性疾病及實體腫瘤之臨床功效。

式I化合物與化學治療劑之組合的活體外效力可藉由實例908之細胞增殖分析量測；CellTiter-Glo®發光細胞活力分析，可自Promega Corp.(Madison, WI)購得。此均一分析方法係基於鞘翅目螢光素酶(*Coleoptera* luciferase)之重組表現(US 5583024；US 5674713；US 5700670)且基於所存在之ATP(代謝活性細胞之指示物)定量來確定培養物中活細胞數目(Crouch等人(1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88；US 6602677)。CellTiter-Glo®分析以96或384孔格式進行，使其可進行

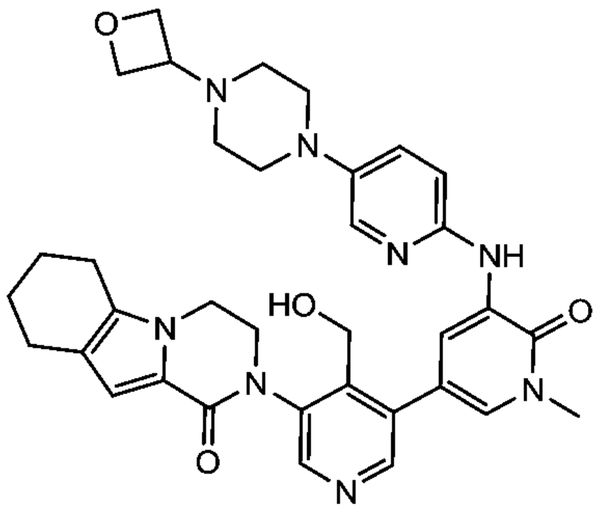
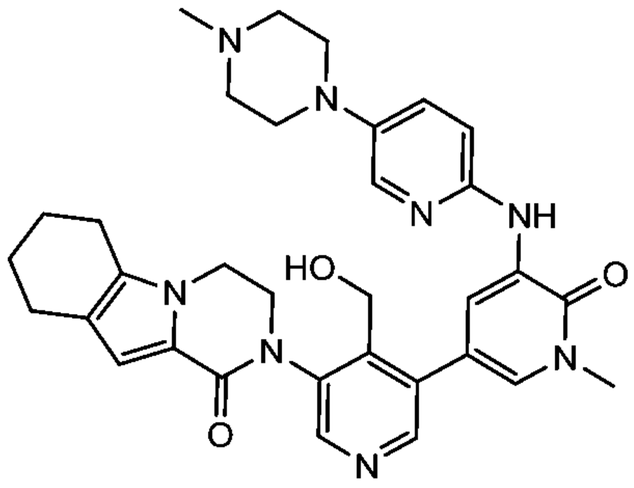
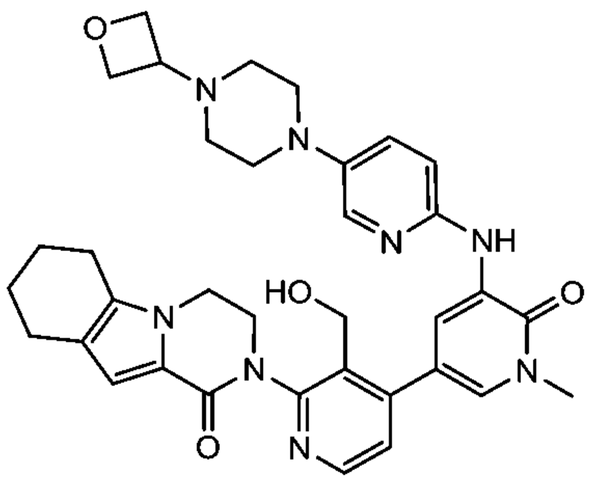
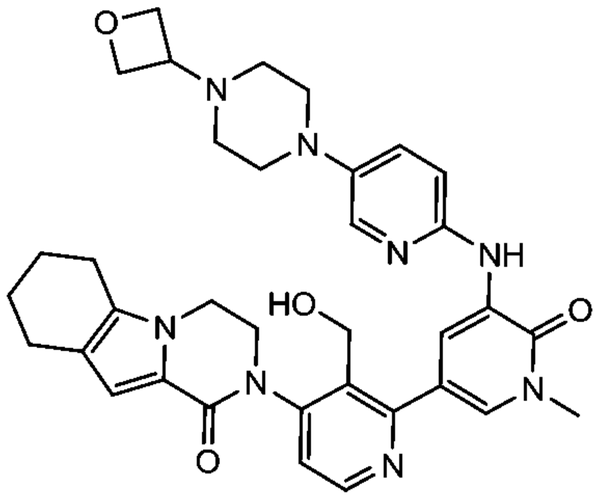
自動化高通量篩選(HTS)(Cree等人(1995) AntiCancer Drugs 6:398-404)。均一分析程序包含直接添加單一試劑(CellTiter-Glo®試劑)至在補充血清之培養基中培養之細胞中。無需細胞洗滌、移除培養基及多次吸移步驟。在添加試劑及混合後，該系統在10分鐘內以384孔格式偵測少至15個細胞/孔。

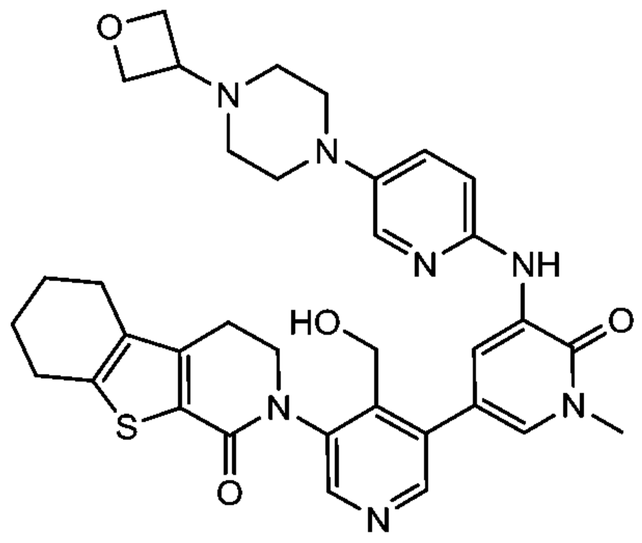
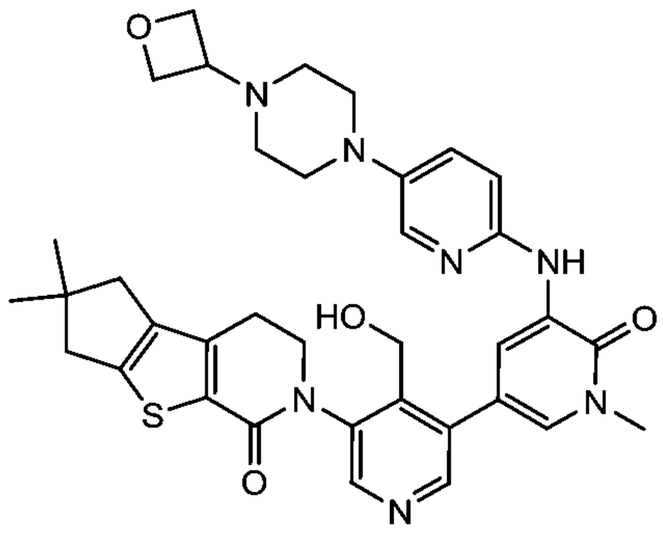
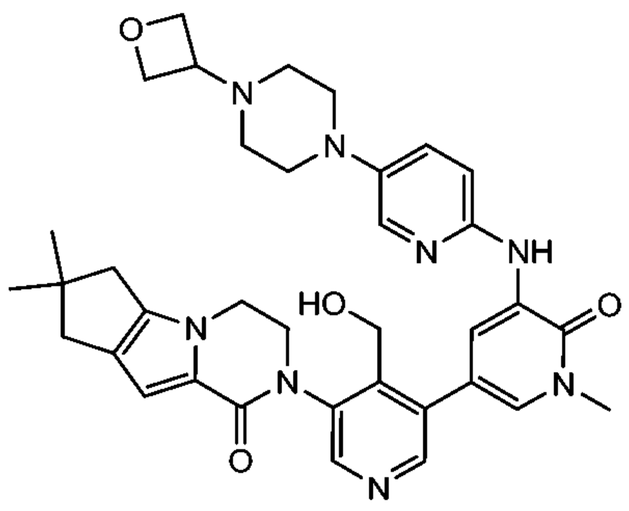
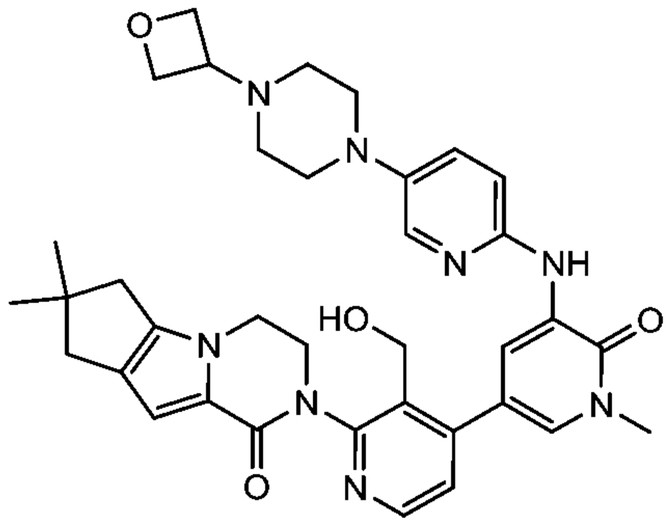
均一「添加-混合-量測」格式引起細胞溶解且產生與所存在ATP之量成比例的發光信號。ATP之量與培養物中存在之細胞數目成正比。CellTiter-Glo®分析產生「輝光類型」發光信號，由螢光素酶反應產生，其具有一般大於5小時之半衰期，視細胞類型及所用培養基而定。活細胞以相對發光單位(RLU)反映。受質甲蟲螢光素藉由重組螢火蟲螢光素酶氧化脫羧基，伴隨ATP轉變成AMP及產生光子。延長之半衰期免除使用試劑注射器之需要，且提供以連續或分批模式處理多個盤之靈活性。此細胞增殖分析可以各種多孔格式(例如96或384孔格式)使用。數據可藉由光度計或CCD相機成像裝置記錄。發光輸出以隨時間量測之相對光單位(RLU)呈現。

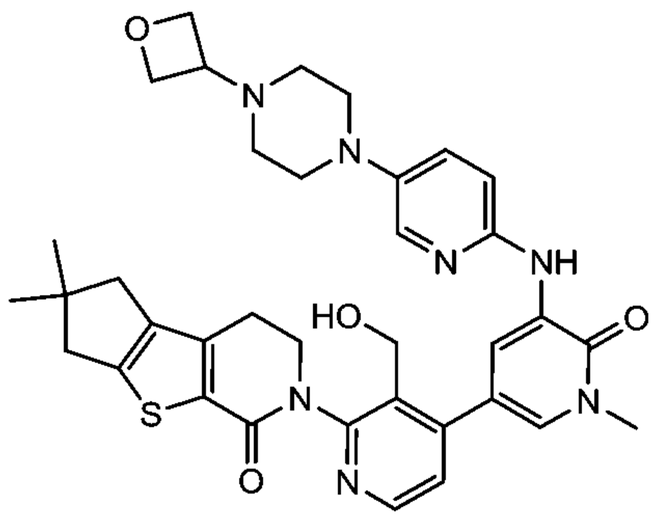
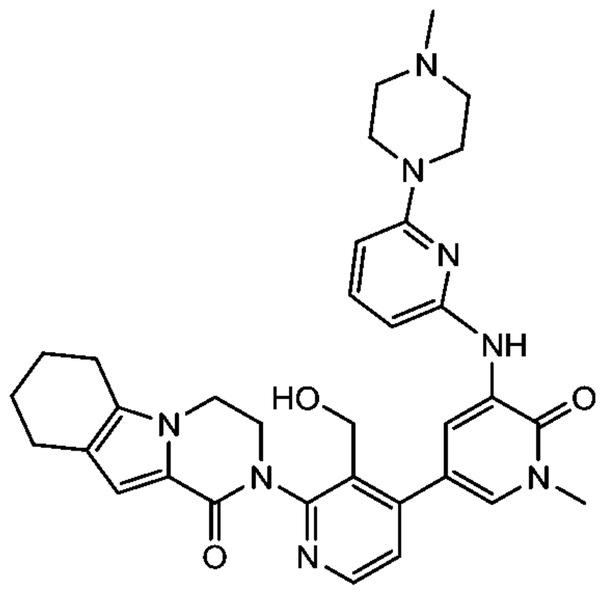
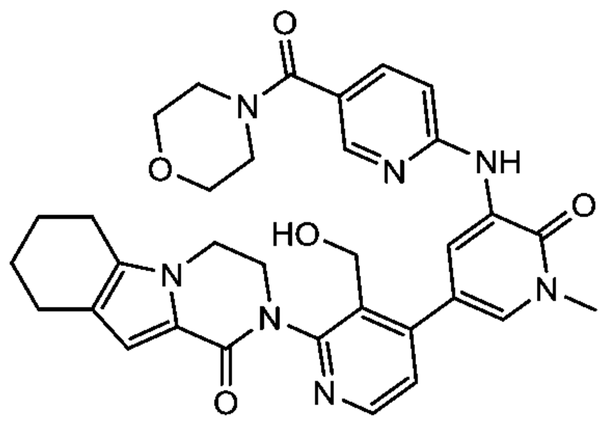
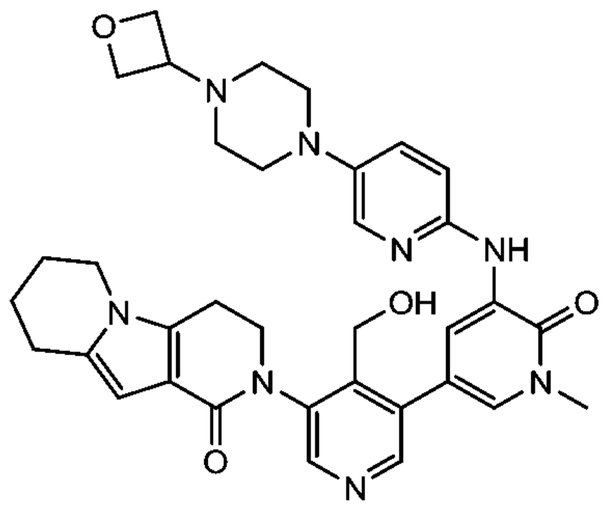
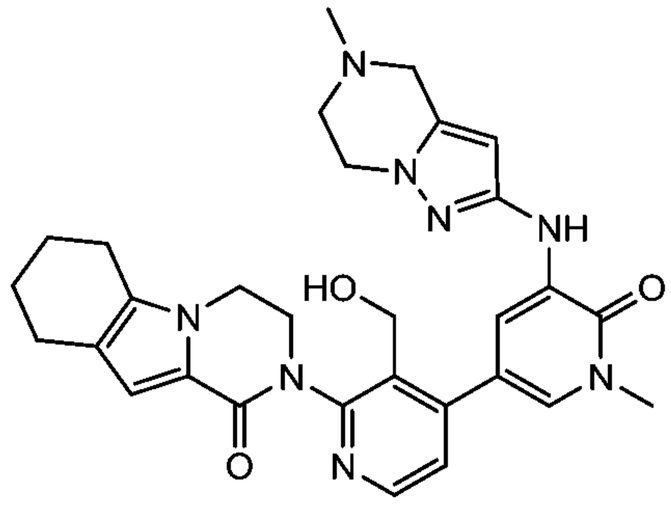
式I例示性化合物及與化學治療劑之組合的抗增生功效藉由CellTiter-Glo®分析針對某些血液科腫瘤細胞株量測(實例908)。確定測試化合物及組合之EC_{50}值。

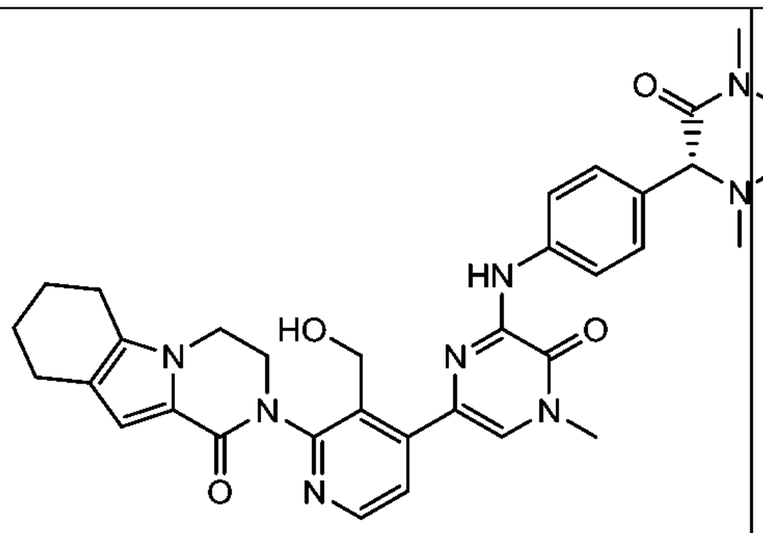
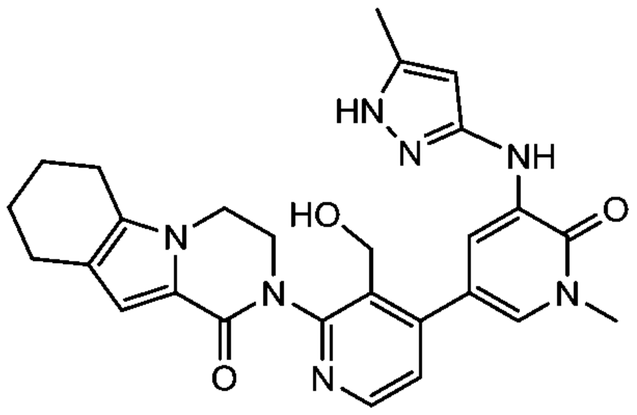
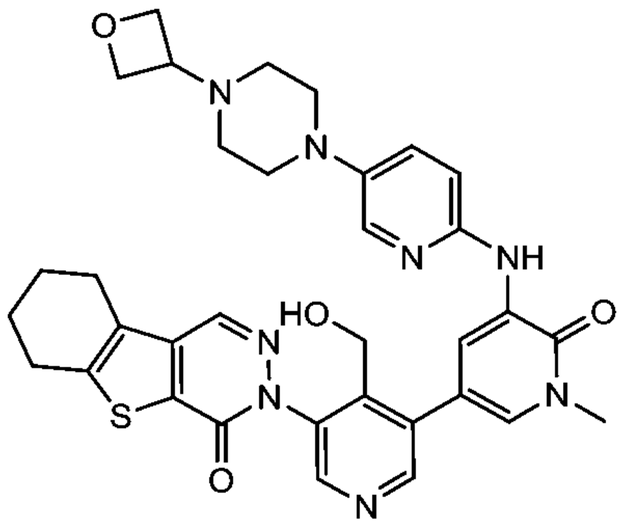
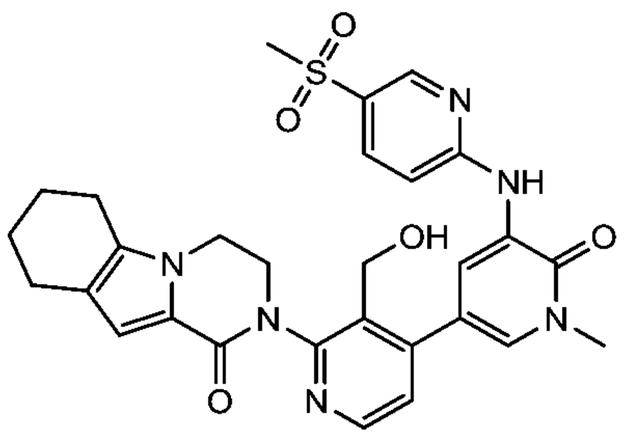
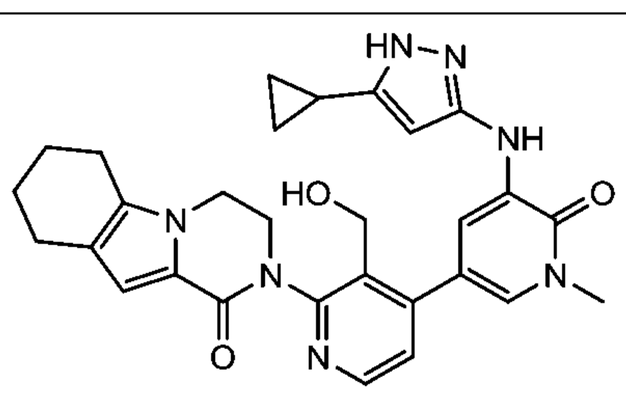
根據本發明之方法，製備表1及2中例示性式I化合物，表徵，且測試Btk之抑制，且該等化合物具有以下及相應名稱(ChemDraw Ultra, 9.0.1版及ChemBioDraw, 11.0版, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA)。在超過一個名稱與式I化合物或中間物有關之情況下，化學結構將確定該化合物。

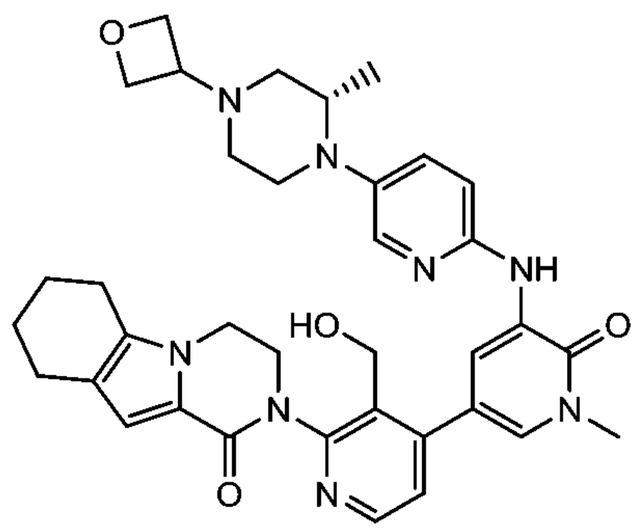
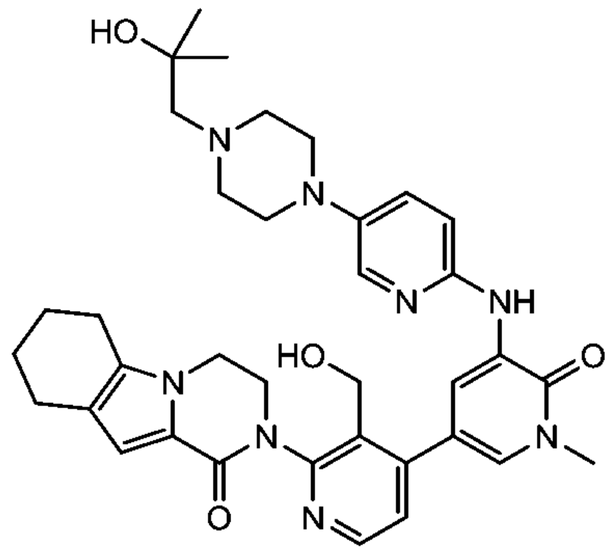
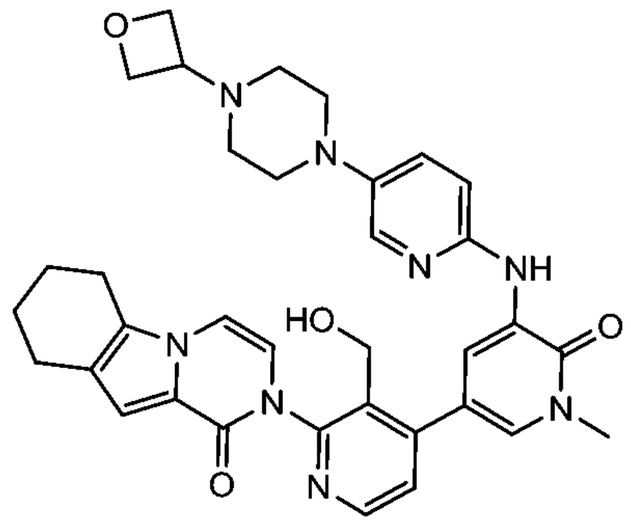
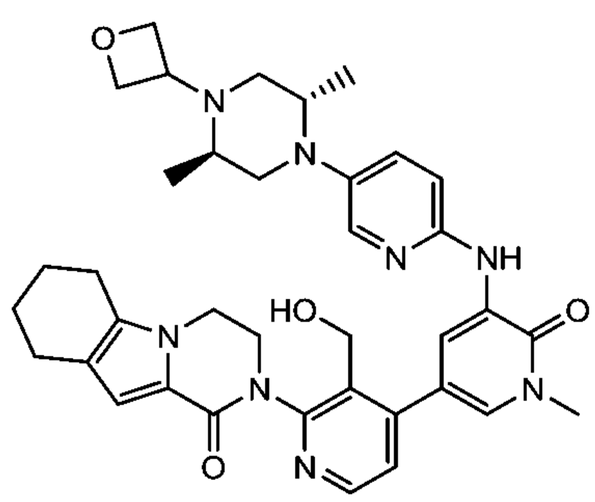
表1.

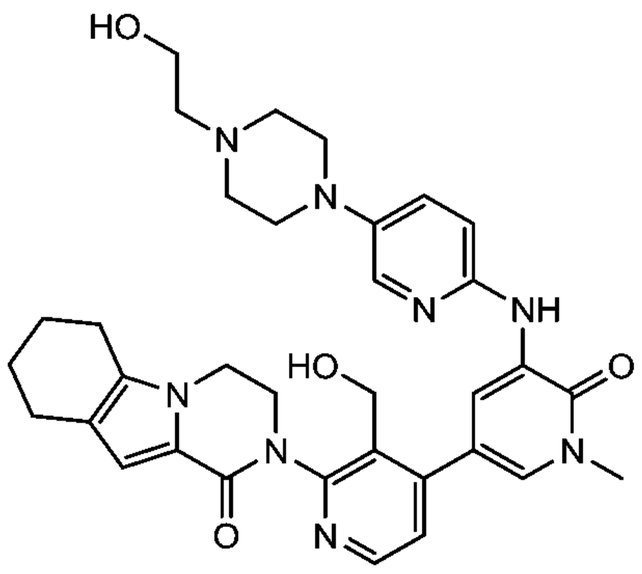
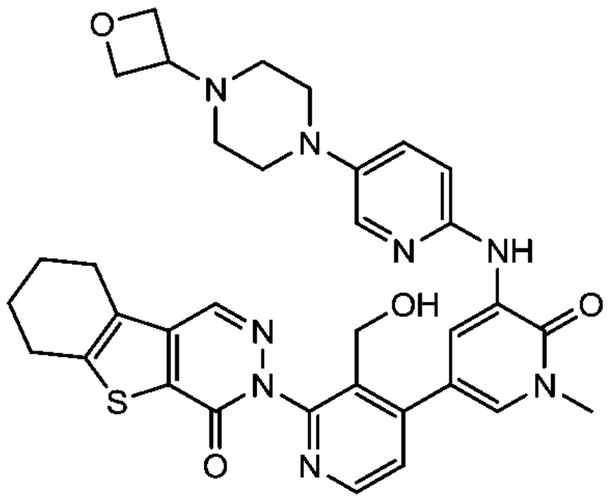
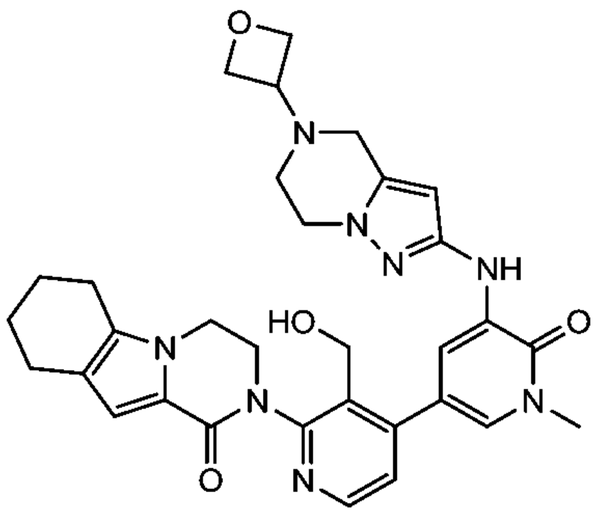
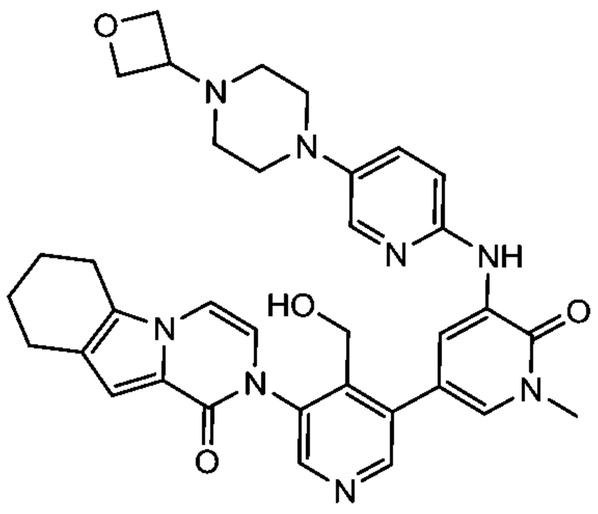
編號	結構	IUPAC名稱	分子量	CD69 人類血液 FACS IC_{70} (μM)
101		2-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	636.74	0.132
102		2-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	594.71	0.132
103		2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	636.74	0.0776
104		2-(3-(羥基甲基)-2-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-4-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	636.74	0.793

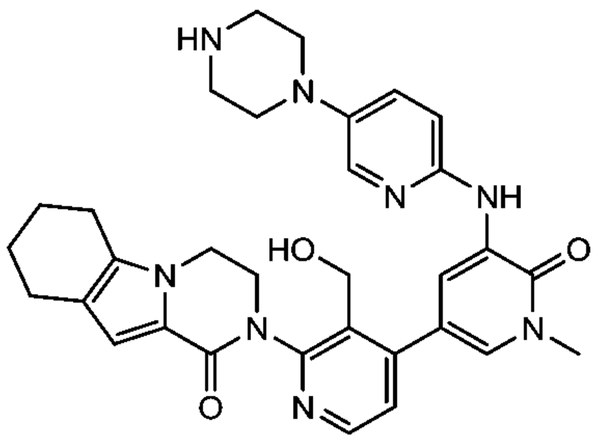
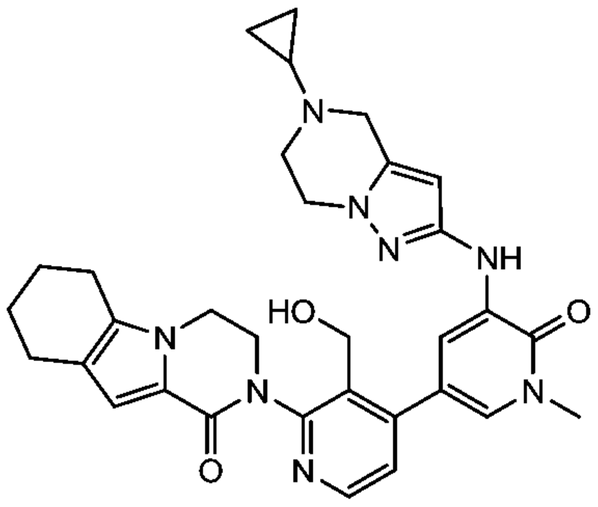
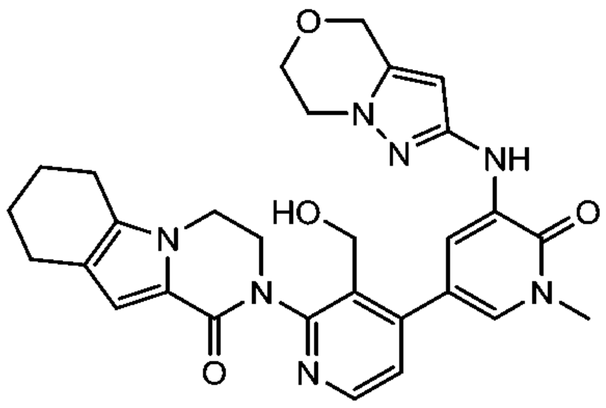
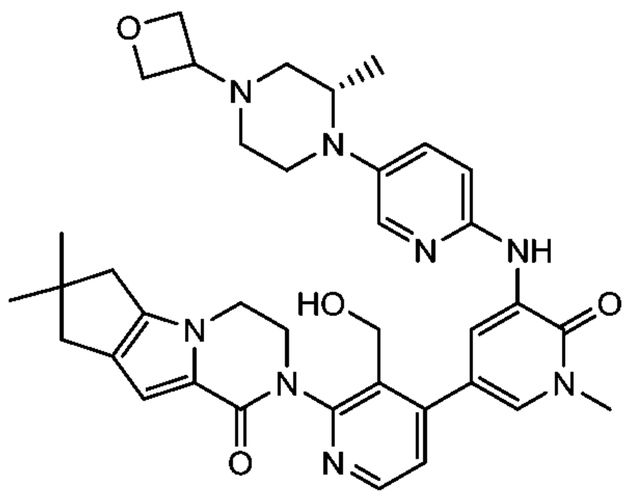
105		2-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-3,4,5,6,7,8-六氫-2H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-1-酮	653.79	0.0654
106		6-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-2,2-二甲基-2,3,5,6-四氫-1H,4H-8-硫雜-6-氮雜-環戊二烯并[a]茚-7-酮	667.82	0.0576
107		2-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	650.77	0.0216
108		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	650.77	0.0319

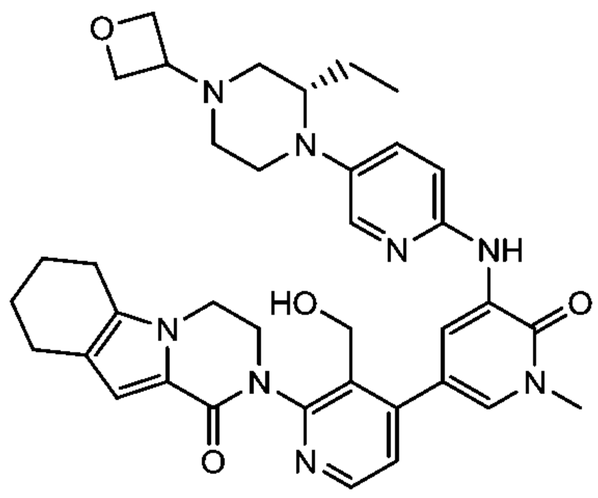
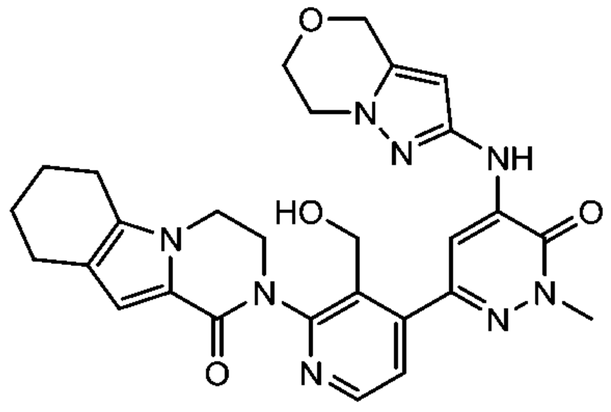
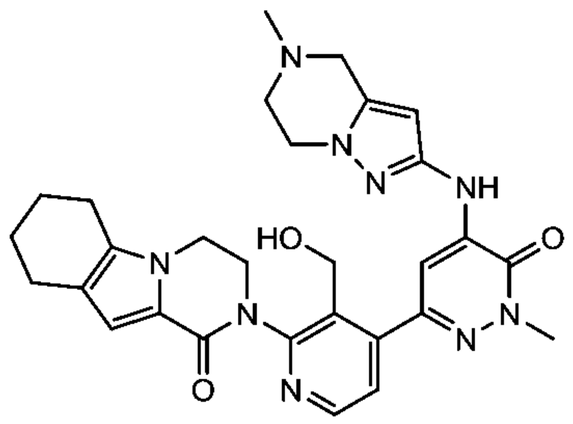
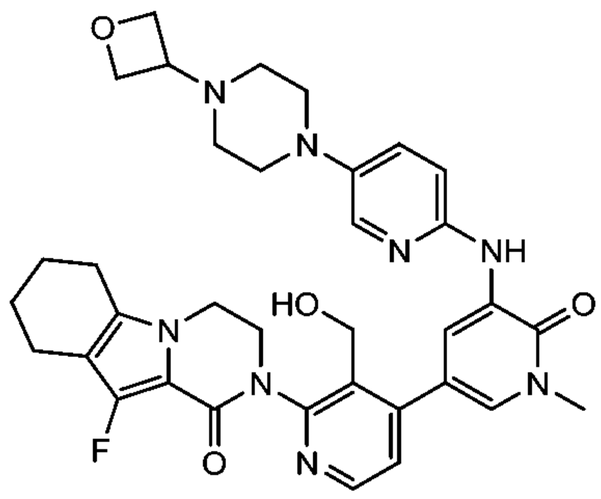
109		6-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,2-二甲基-2,3,5,6-四氫-1H,4H-8-硫雜-6-氮雜-環戊二烯并[a]茚-7-酮	667.82	0.0501
110		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	594.71	2.7
111		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(嗎啉-4-羰基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	609.68	0.131
112		2-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-芴-1-酮	636.74	0.492
113		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	554.64	0.0625

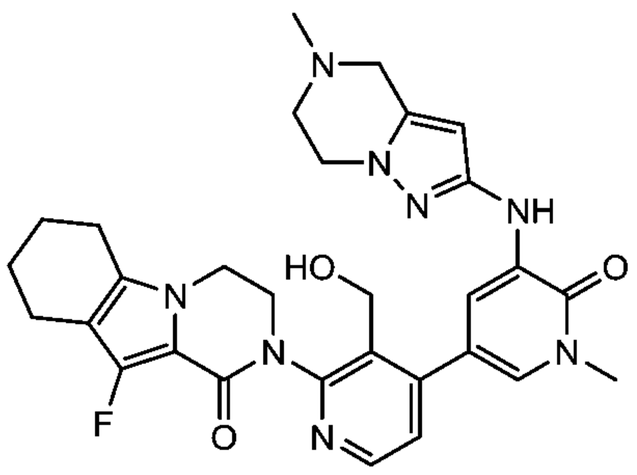
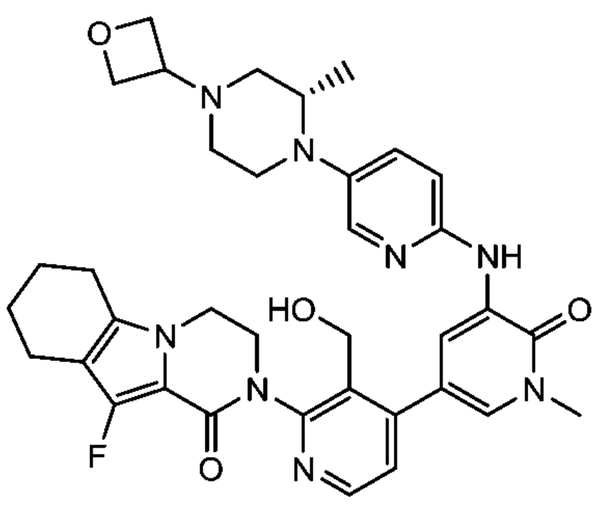
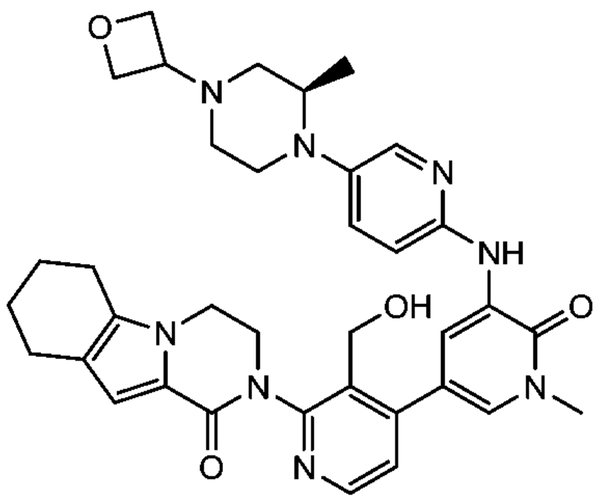
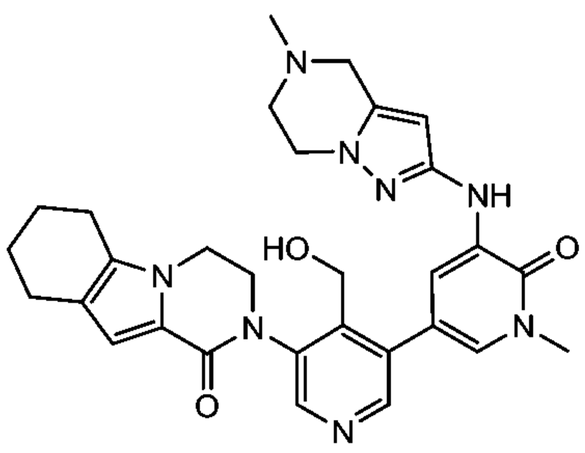
114		2-(4-{6-[4-((R)-1,4-二甲基-3-側氧基-哌嗪-2-基)-苯基胺基]-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-吡嗪-2-基}-3-羥基甲基-吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	622.72	0.0802
115		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	499.56	0.286
116		3-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	652.77	0.377
117		2-[3'-羥基甲基-5-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	574.65	0.396
118		2-[5-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	525.60	0.608

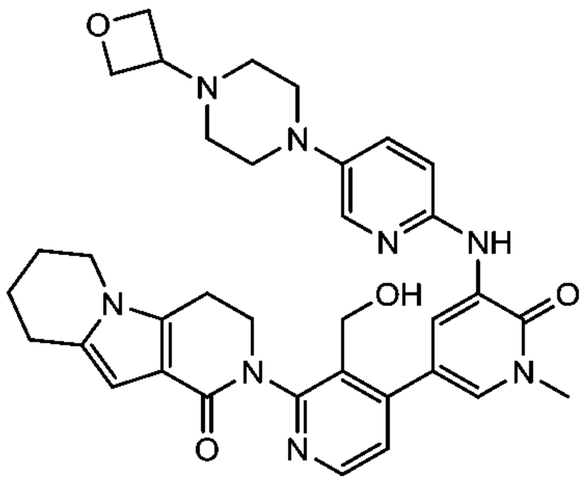
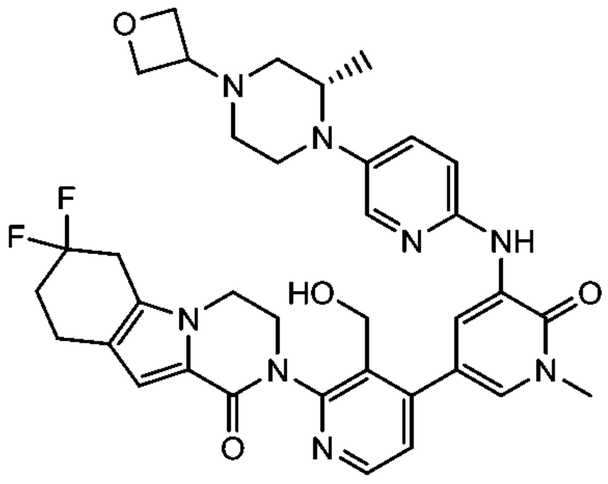
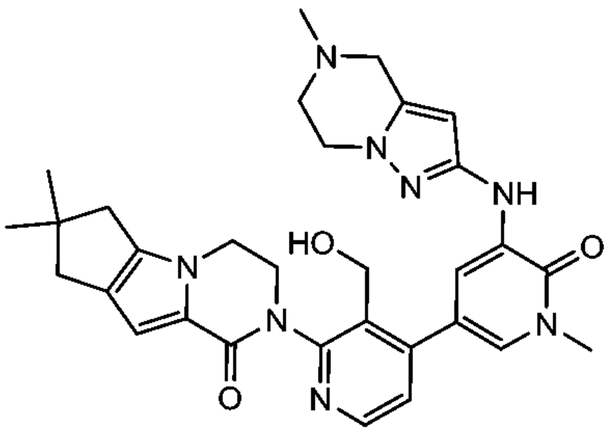
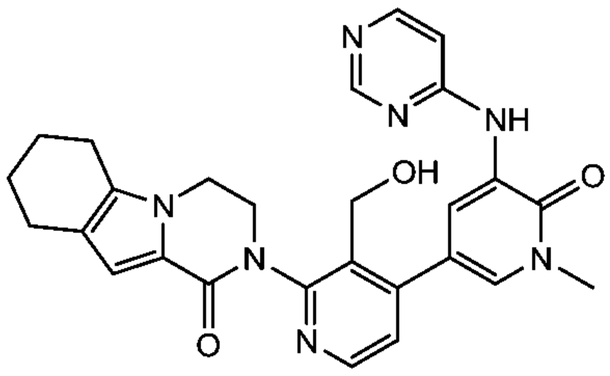
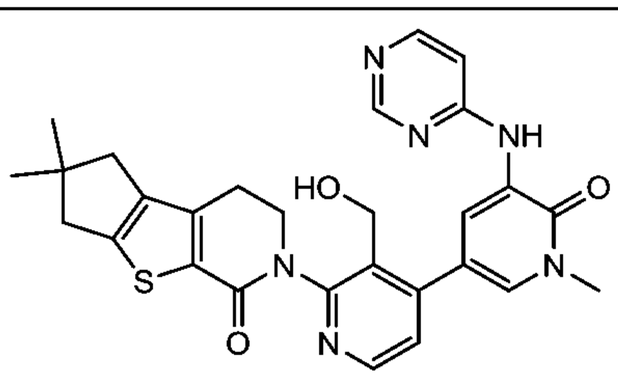
119		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	650.77	0.0356
120		2-(3'-羥基甲基-5-{5-[4-(2-羥基-2-甲基-丙基)-哌嗪-1-基]-吡啶-2-基胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	652.79	0.283
121		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	634.73	0.0323
122		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	664.80	0.0127

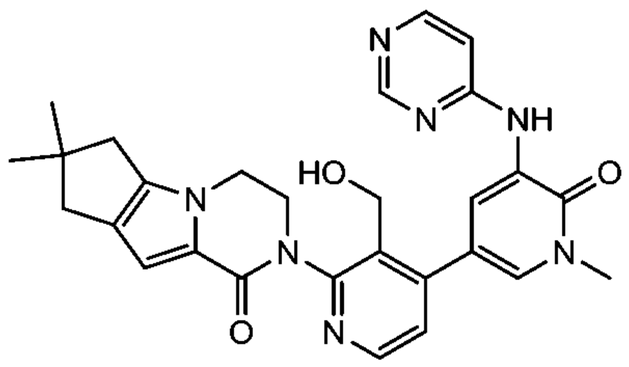
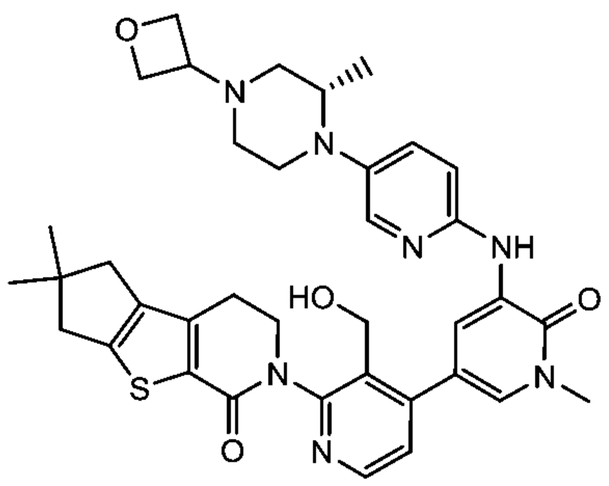
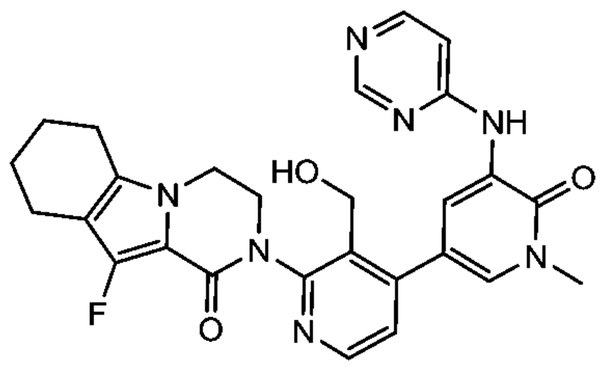
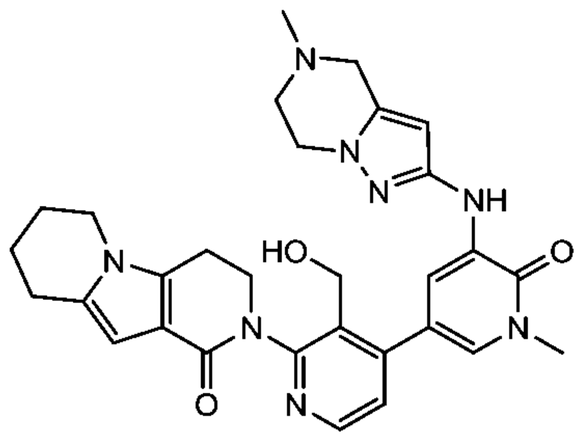
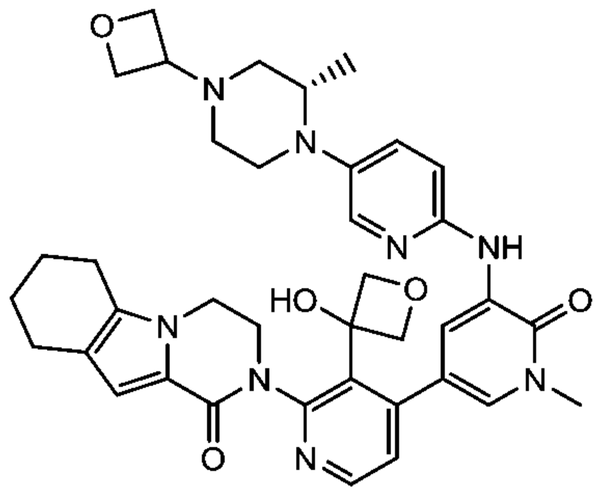
123		2-(5-{5-[4-(2-羥基-乙基)-哌嗪-1-基]-吡啶-2-基胺基}-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	624.73	0.0331
124		3-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	652.77	0.0362
125		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-氧雜環丁烷-3-基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	596.68	0.0873
126		2-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-6,7,8,9-四氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	634.73	0.138

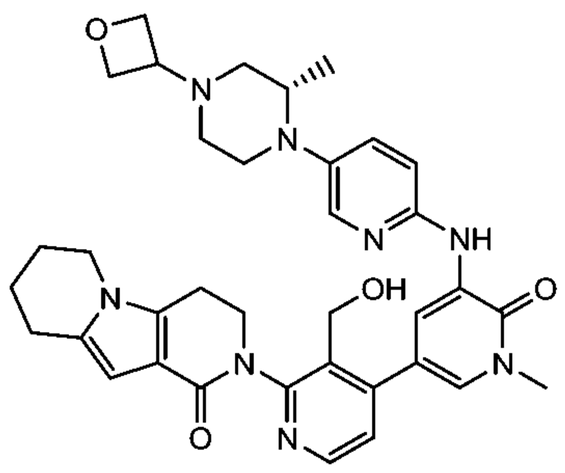
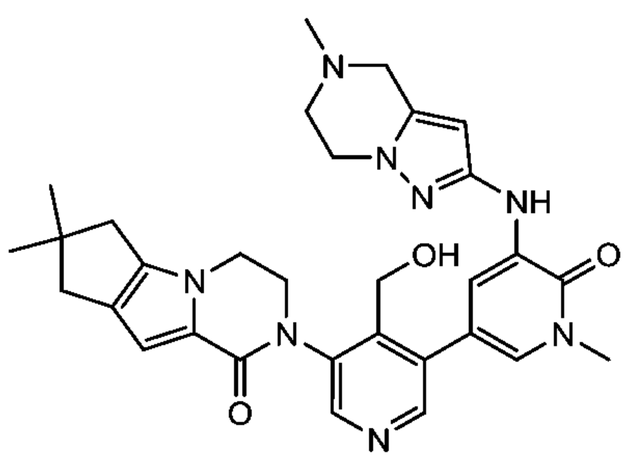
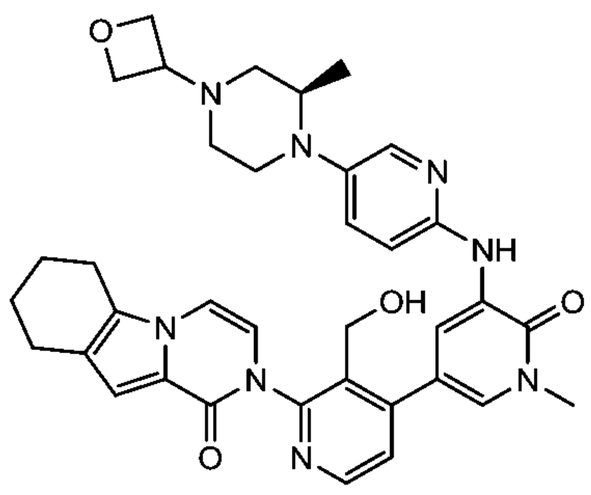
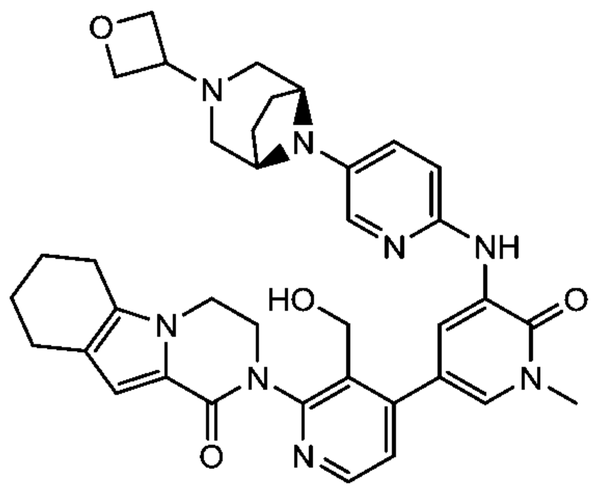
127		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	580.68	0.141
128		2-[5-(5-環丙基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	580.68	0.0918
129		2-[5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	541.60	0.0917
130		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	664.80	0.012

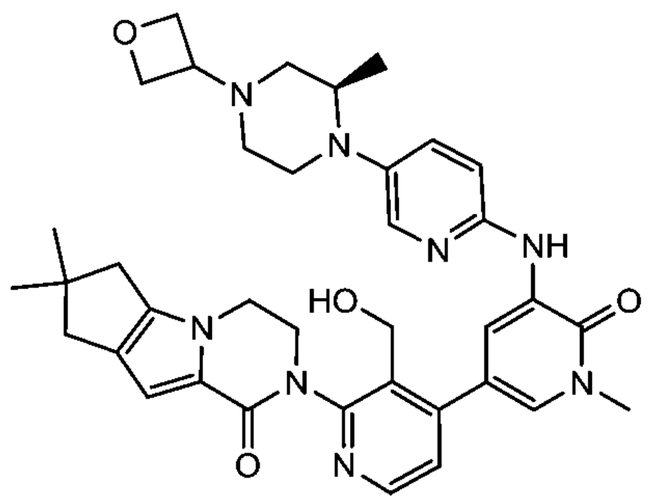
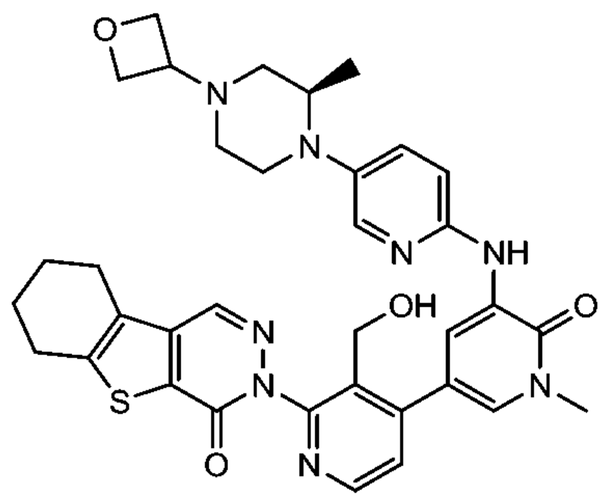
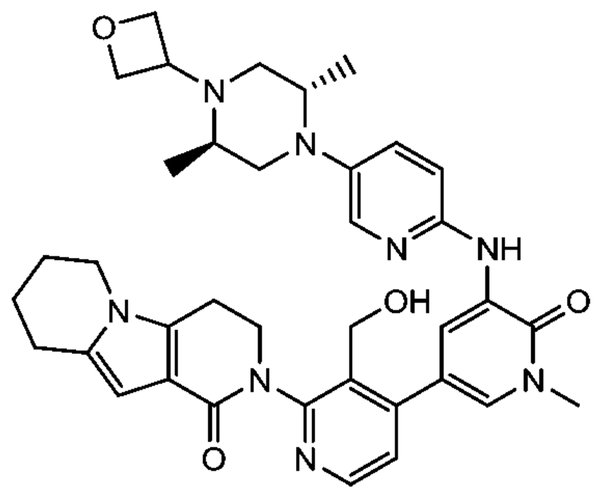
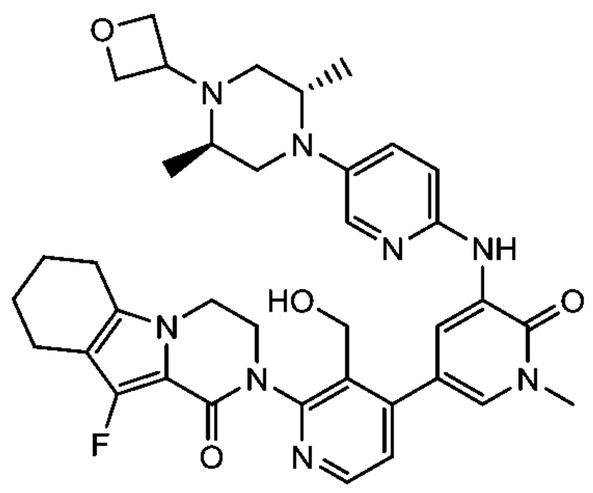
131		2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	664.80	0.0155
132		2-{4-[5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-噠嗪-3-基]-3-羥基甲基-吡啶-2-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	542.59	0.263
133		2-{3-羥基甲基-4-[1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-噠嗪-3-基]-吡啶-2-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	555.63	0.227
134		10-氟-2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	654.73	0.0944

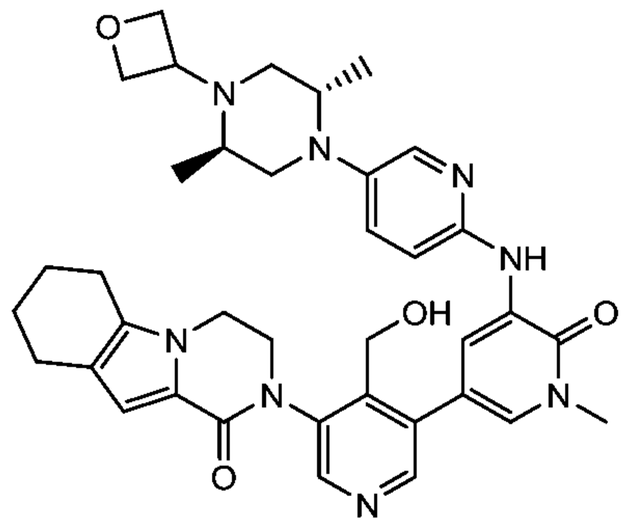
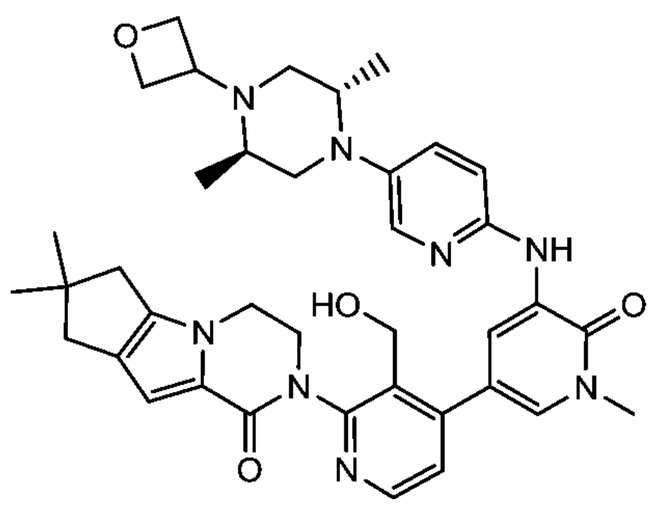
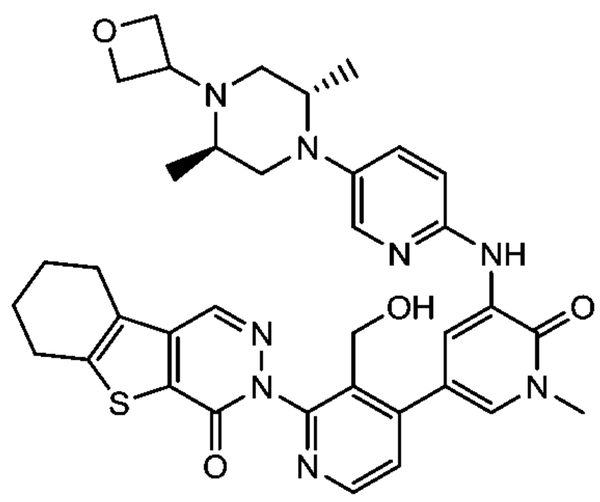
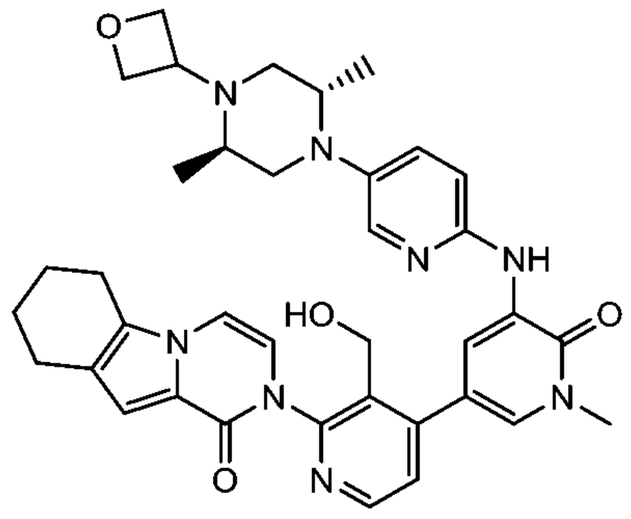
135		10-氟-2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	572.63	0.107
136		10-氟-2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	668.76	0.030
137		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	650.77	0.0646
138		2-[4-羥基甲基-1'-甲基-5'-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	554.64	0.353

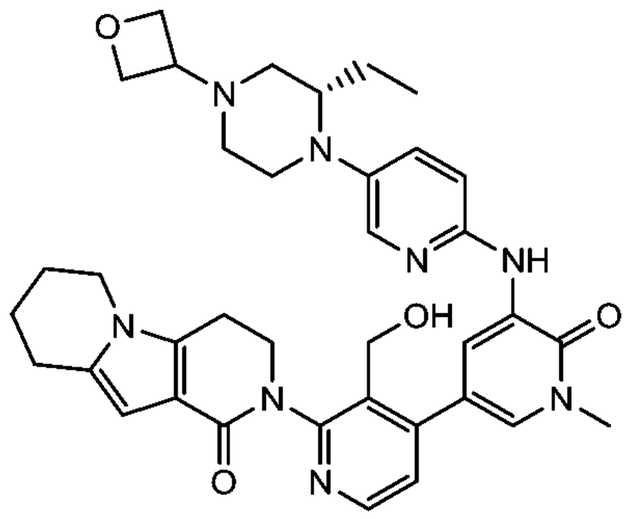
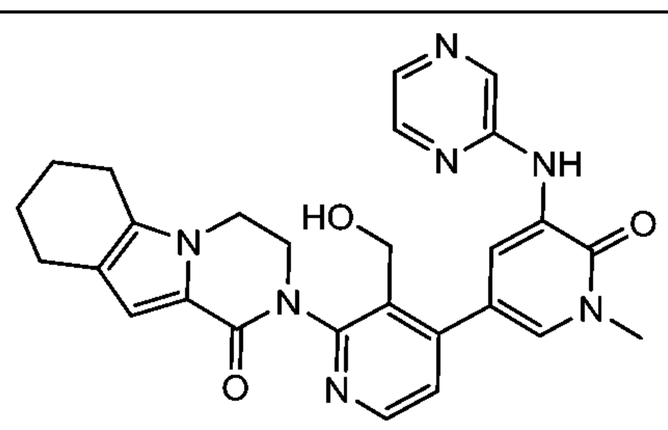
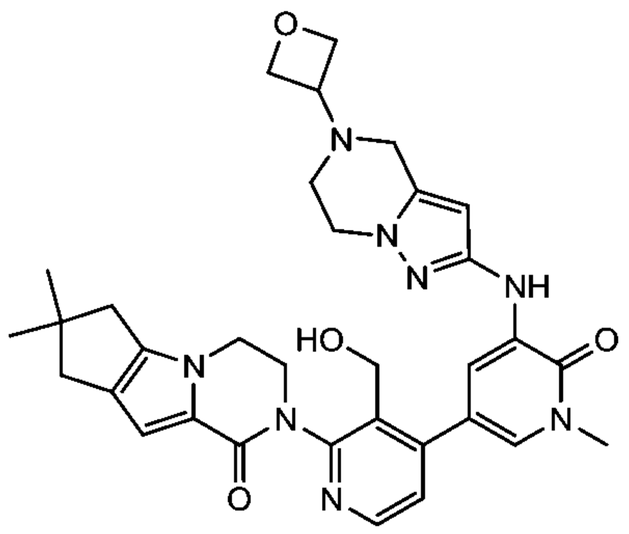
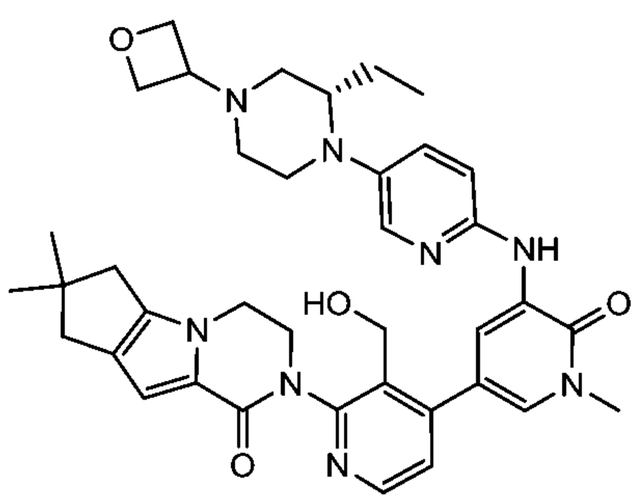
139		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-芴-1-酮	636.74	0.326
140		7,7-二氟-2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	686.75	0.308
141		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	568.67	0.0266
142		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	497.55	2.1
143		6-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-2,2-二甲基-2,3,5,6-四氫-1H,4H-8-硫雜-6-氮雜-環戊二烯并[a]茚-7-酮	528.63	0.0309

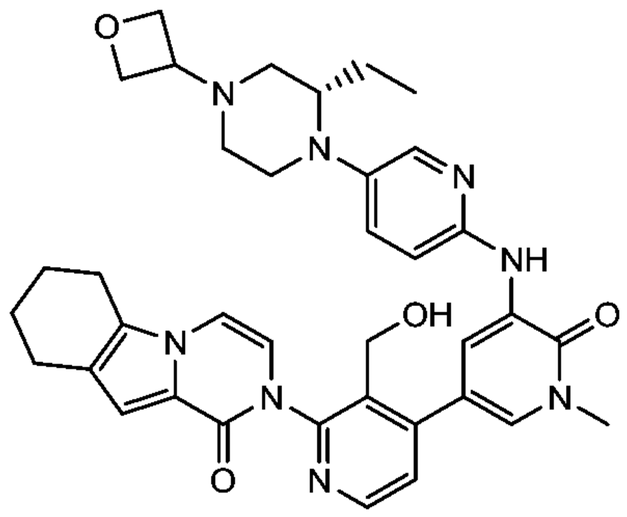
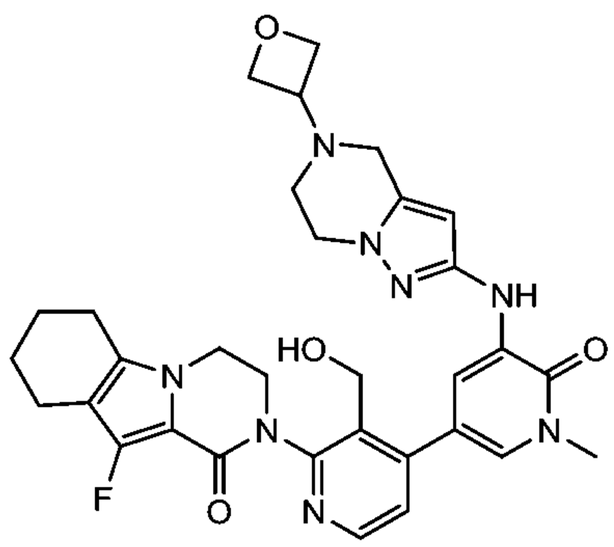
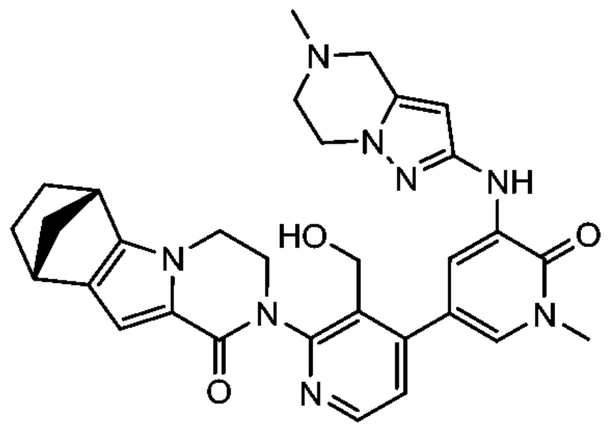
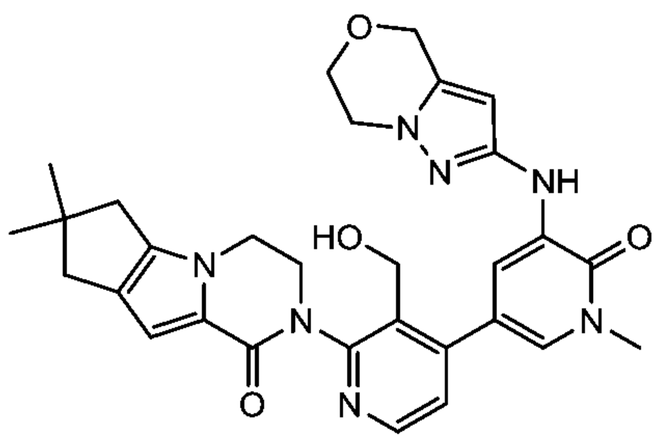
144		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	511.58	0.106
145		6-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,2-二甲基-2,3,5,6-四氫-1H,4H-8-硫雜-6-氮雜-環戊二烯并[a]茚-7-酮	681.85	0.0147
146		10-氟-2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	515.54	0.0856
147		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-芴-1-酮	554.64	0.32
148		2-{3'-(3-羥基-氧雜環丁烷-3-基)-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	692.81	5

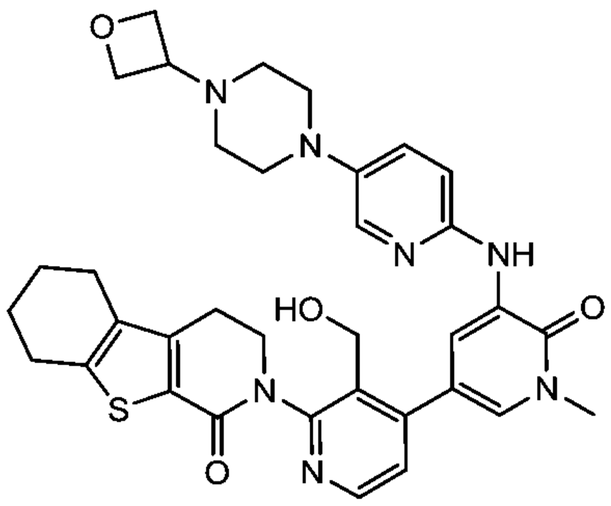
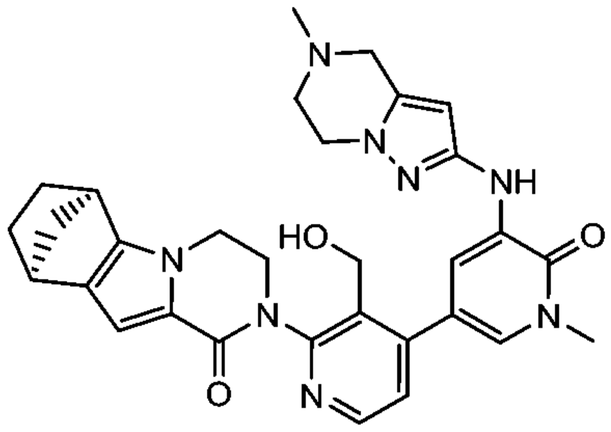
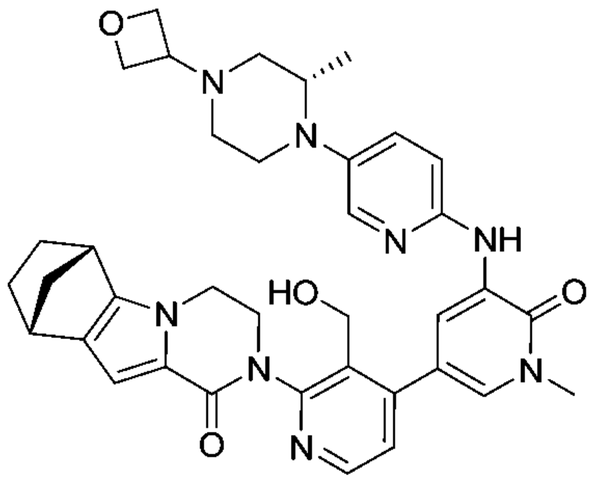
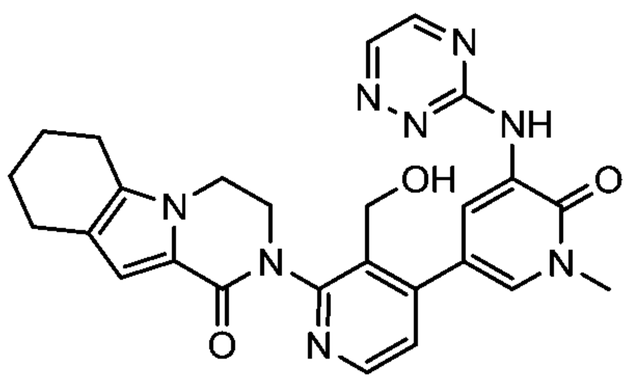
149		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-茚-1-酮	650.77	0.0454
150		2-[4-羥基甲基-1'-甲基-5'-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	568.67	0.0316
151		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	648.75	0.0455
152		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((1S,5R)-3-氧雜環丁烷-3-基-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	662.78	0.188

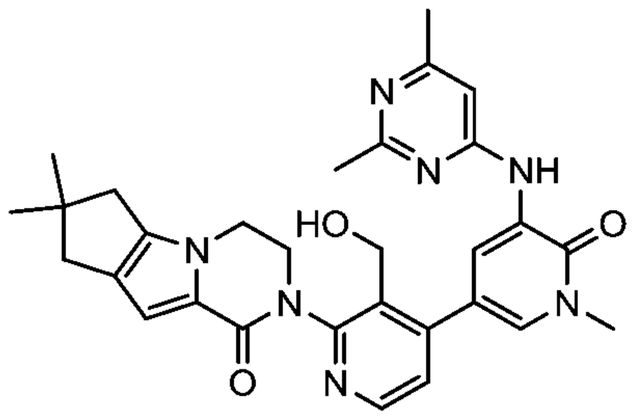
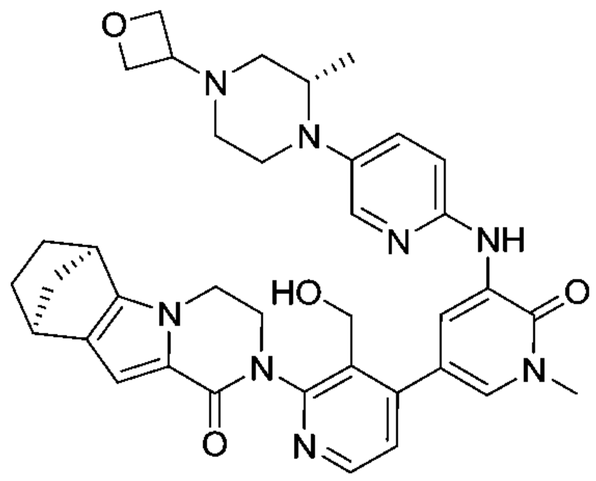
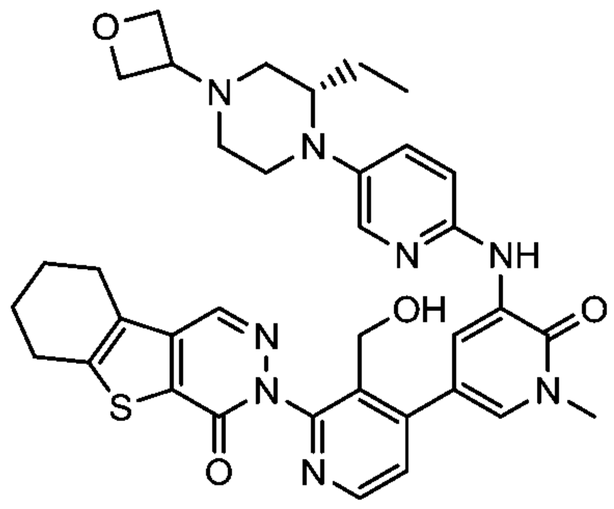
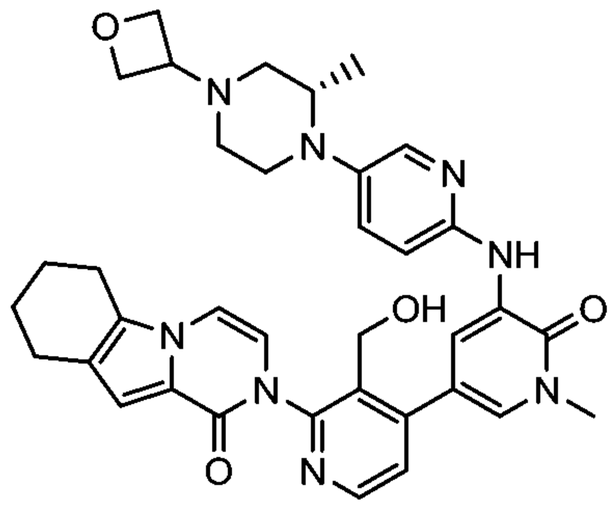
153		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	664.80	0.0238
154		3-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	666.79	0.0374
155		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-芴-1-酮	664.80	0.0454
156		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-10-氟-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	682.79	0.0145

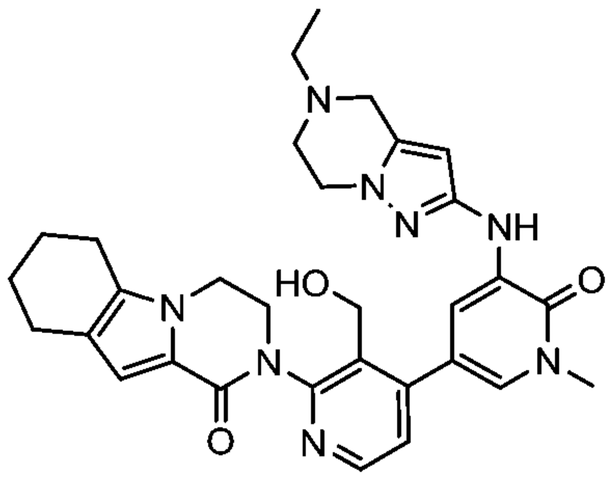
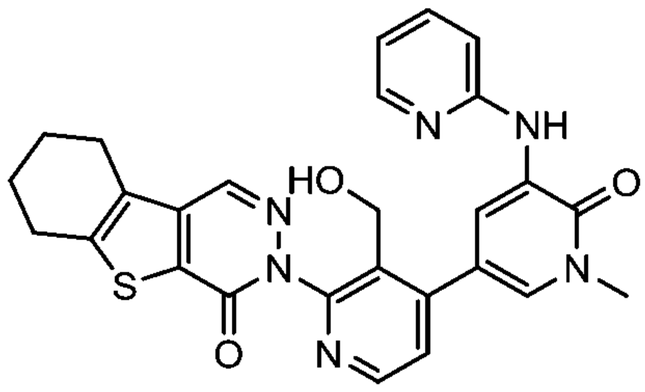
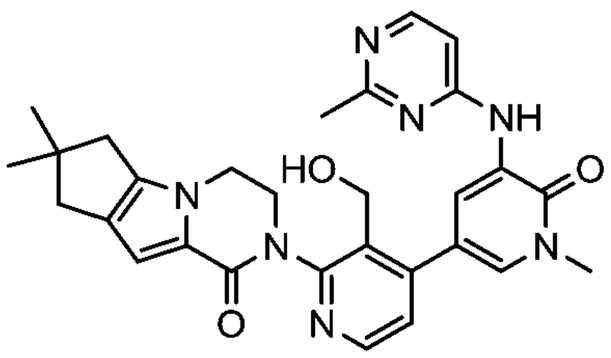
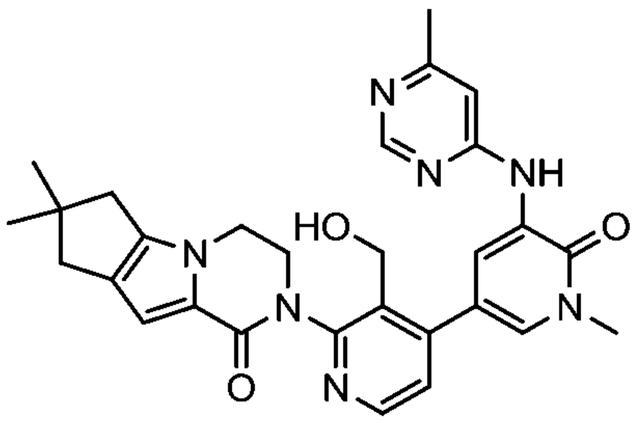
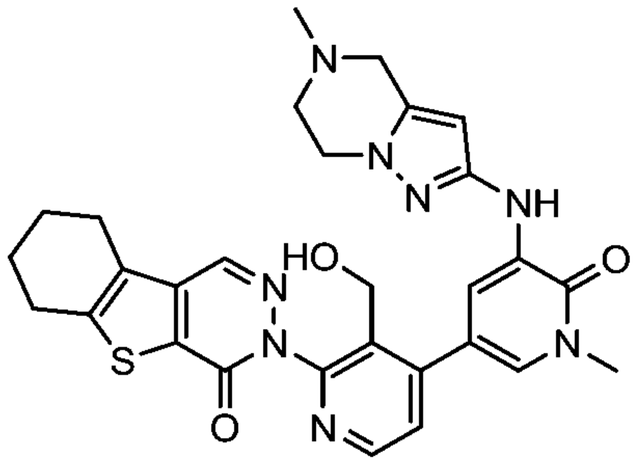
157		2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-4-羥基甲基-1'-甲基-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	664.80	0.0298
158		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	678.82	0.020
159		3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	680.82	0.082
160		2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	662.78	0.0547

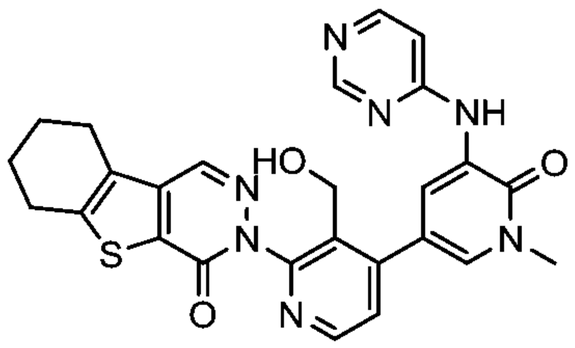
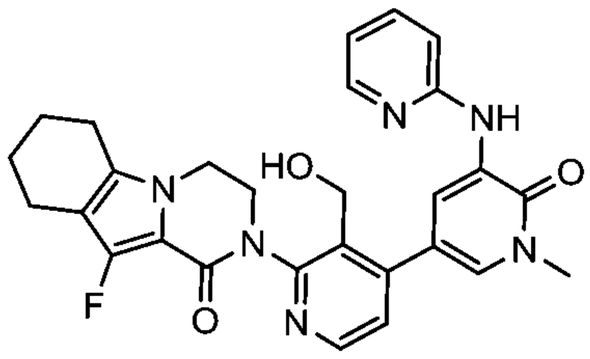
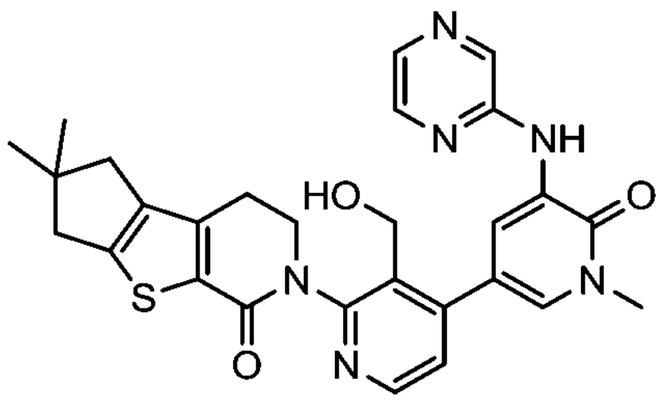
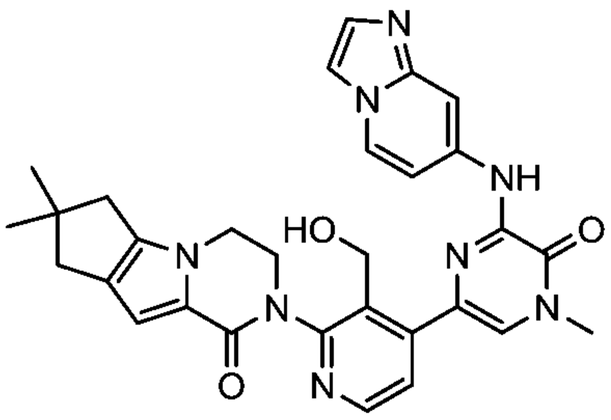
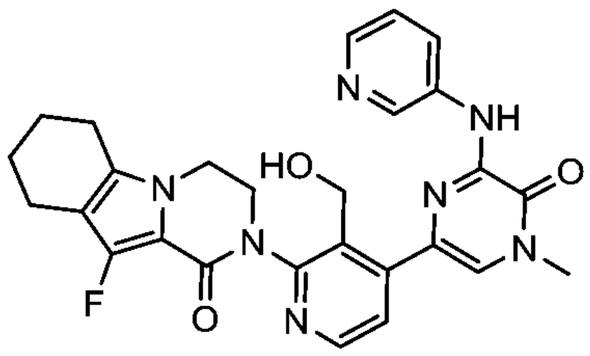
161		2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-芴-1-酮	664.80	0.064
162		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	497.55	0.434
163		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-氧雜環丁烷-3-基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	610.71	0.0228
164		2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	678.82	0.029

165		2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	662.78	0.0417
166		10-氟-2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-氧雜環丁烷-3-基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	614.67	0.155
167		2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-6,9-亞甲基吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	566.65	0.119
168		2-[5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	555.63	0.0635

169		2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,5,6,7,8-六氫-2H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-1-酮	653.79	0.206
170		2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-6,9-亞甲基吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	566.65	0.335
171		(1*S*,11*R*)-6-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-({5-[(2*S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-2-基]-3,6-二氮雜四環[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]十四碳-2(10),8-二烯-7-酮	662.78	0.036
172		2-(4-(5-(1,2,4-三嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	498.54	5

173		2-[5-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	539.63	1
174		(1*R*,11*S*)-6-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-({5-[(2*S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-2-基]-3,6-二氮雜四環[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]十四碳-2(10),8-二烯-7-酮	662.78	0.101
175		3-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	680.82	0.0466
176		(S)-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	648.75	0.0375

177		2-(4-(5-(5-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	568.67	0.107
178		3-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	512.58	1.1
179		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(2-甲基-嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	525.60	0.209
180		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(6-甲基-嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	525.60	0.245
181		3-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	570.67	0.144

182		3-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	513.57	0.813
183		10-氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-6-側氧基-5-(吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	514.55	0.906
184		6-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-2,2-二甲基-2,3,5,6-四氫-1H,4H-8-硫雜-6-氮雜-環戊二烯并[a]茚-7-酮	528.63	0.601
185		2-{3-羥基甲基-4-[6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	550.61	1.3
186		10-氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(4-甲基-5-側氧基-6-(吡啶-3-基胺基)-4,5-二氫吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	515.54	1.6

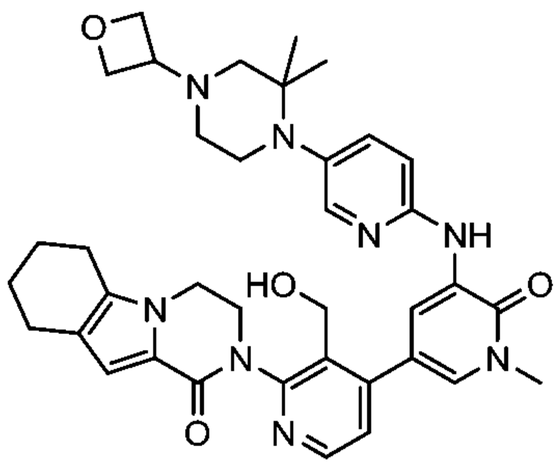
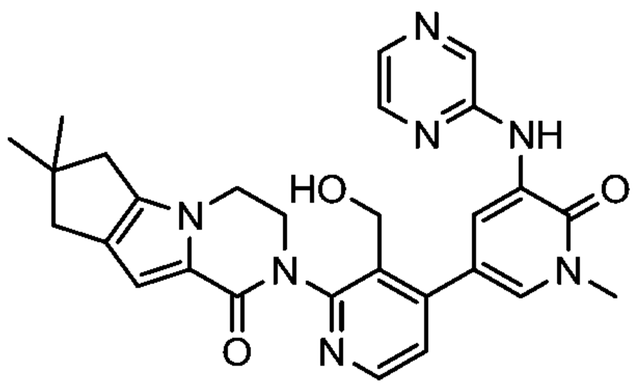
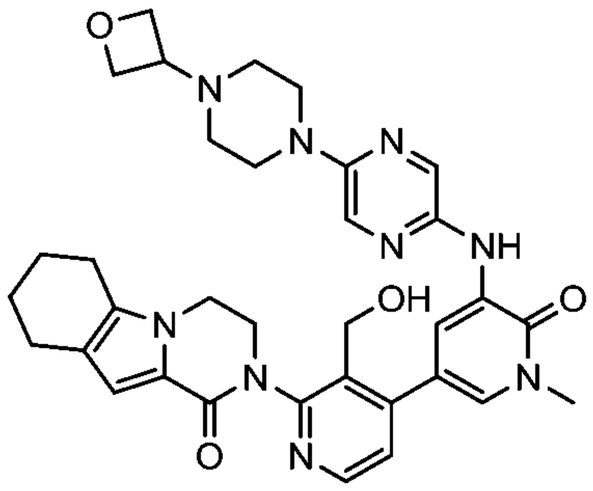
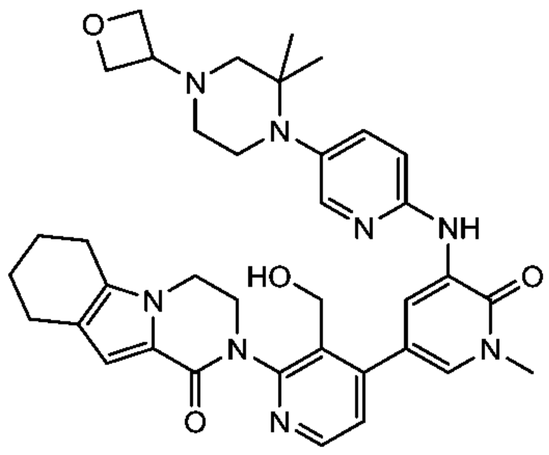
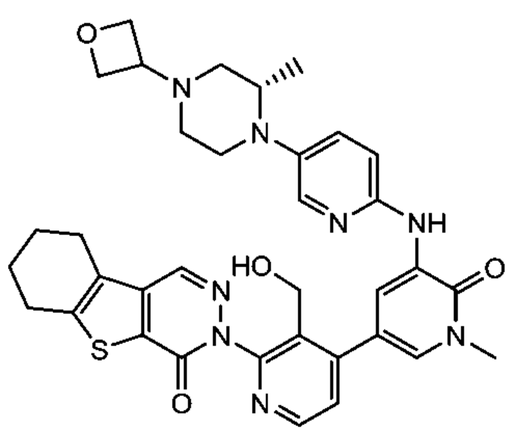
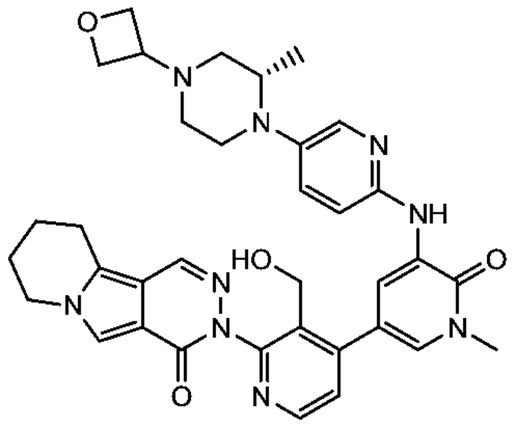
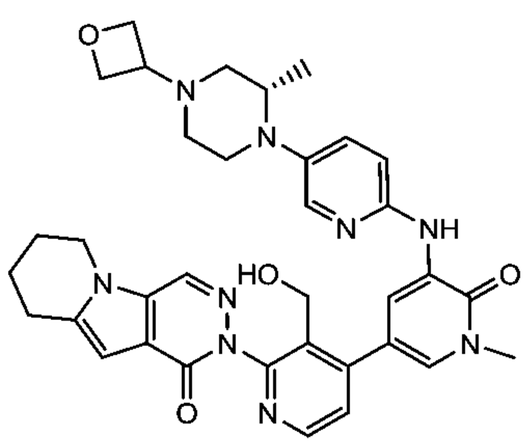
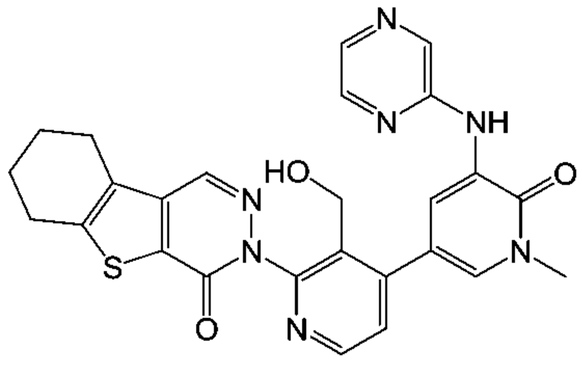
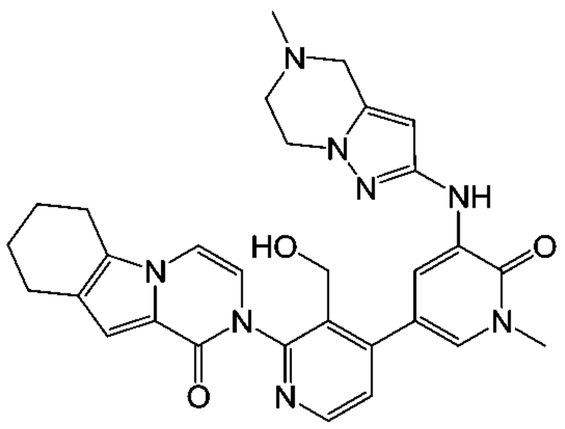
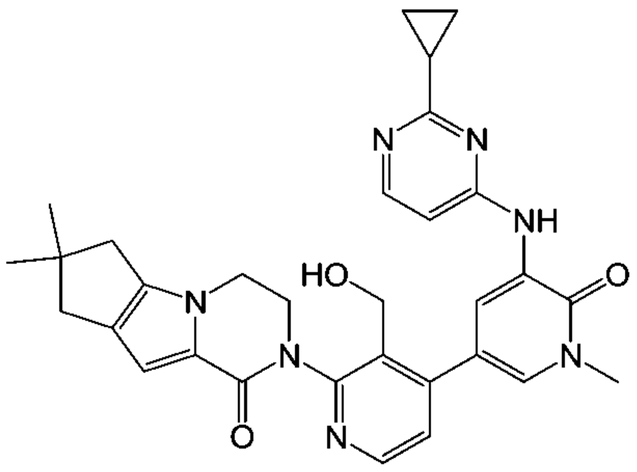
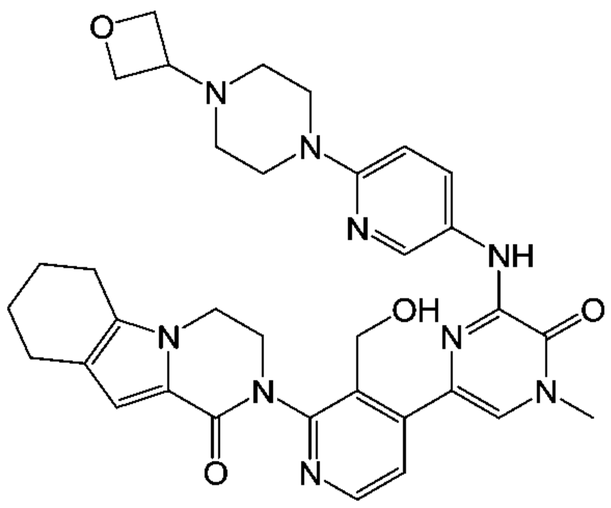
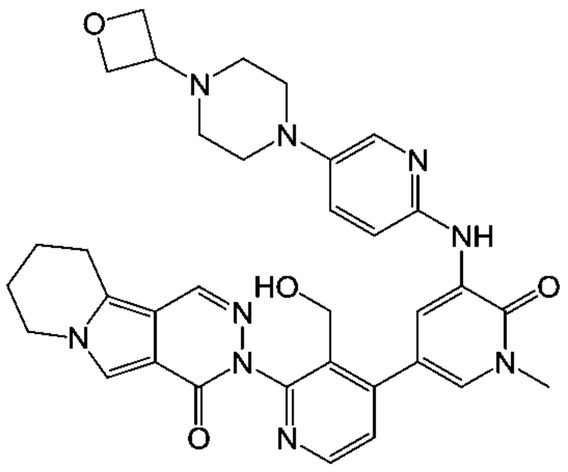
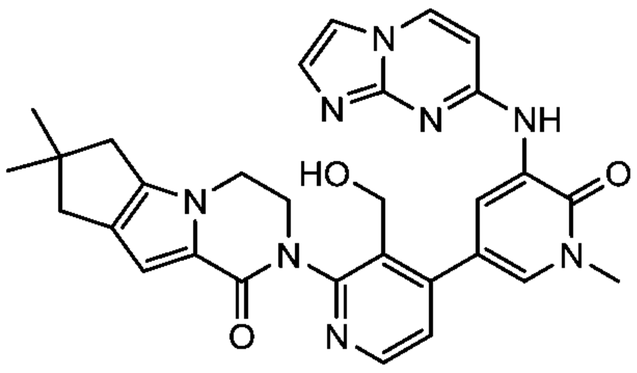
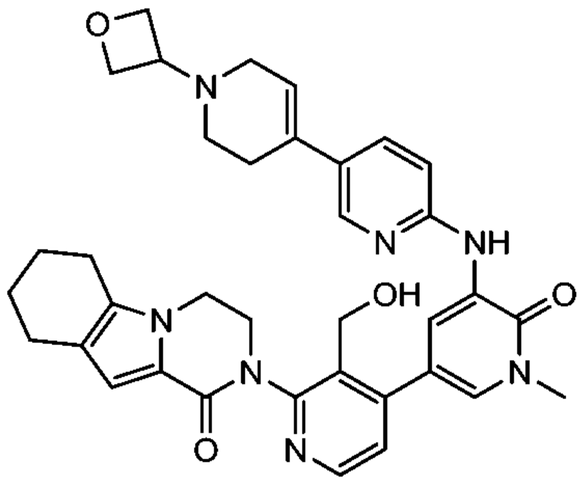
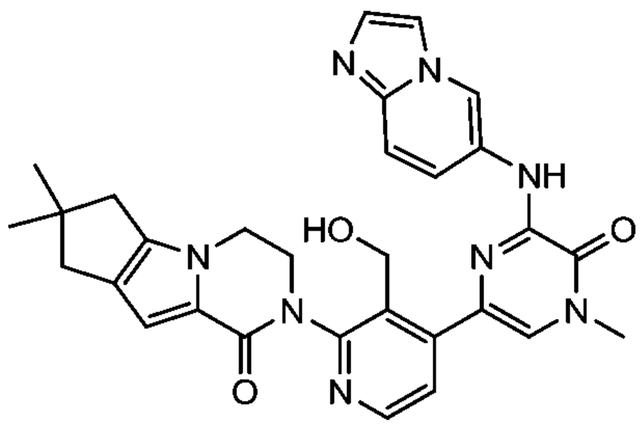
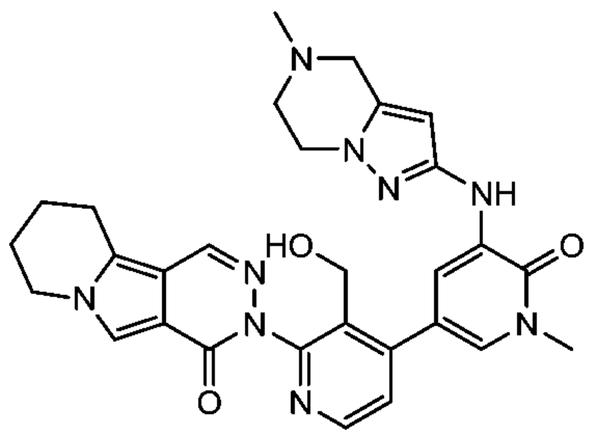
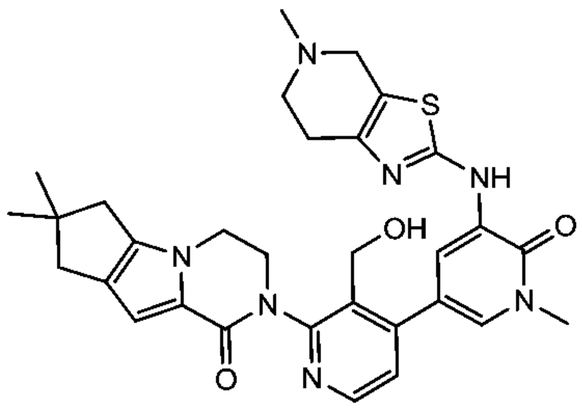
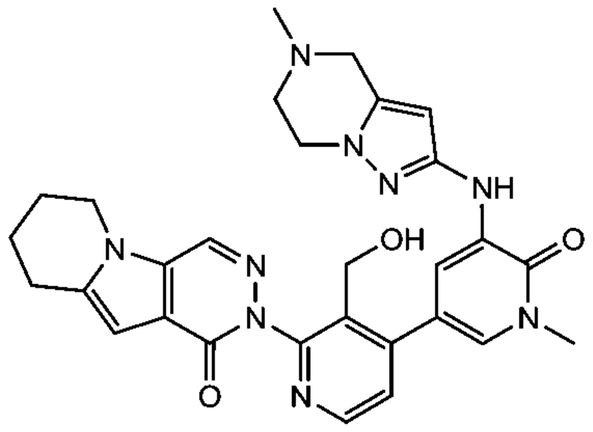
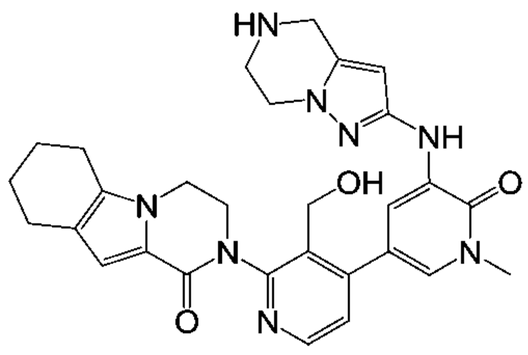
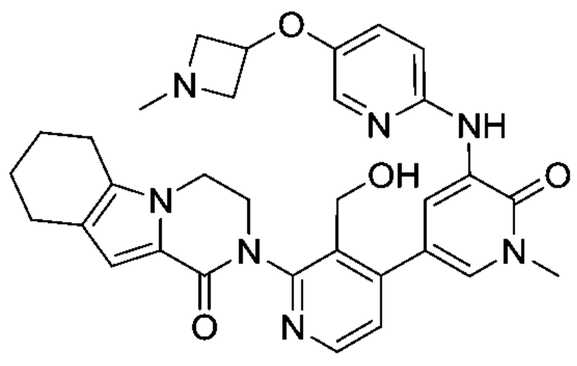
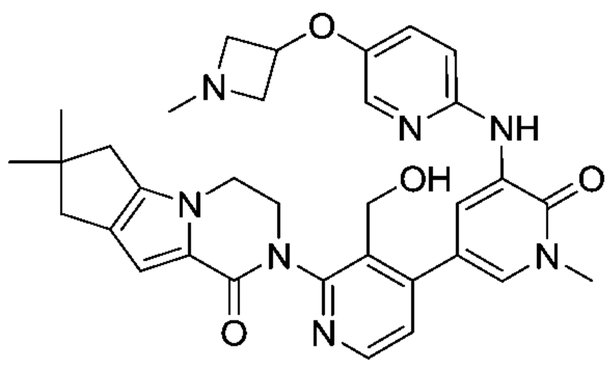
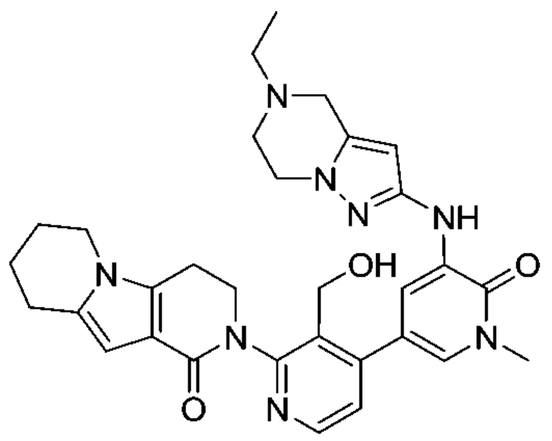
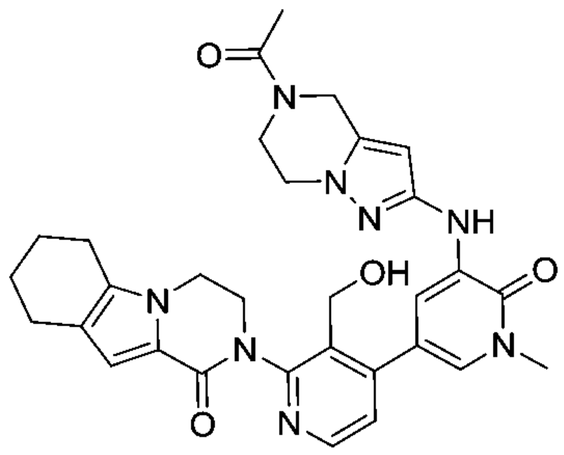
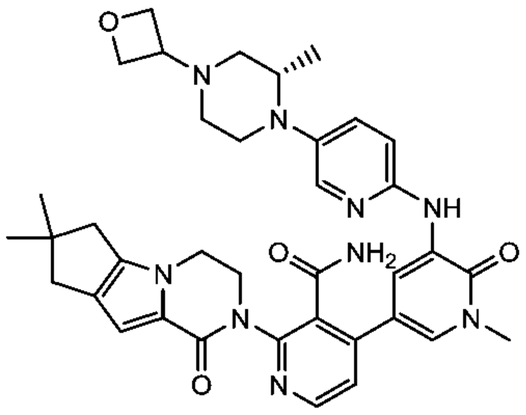
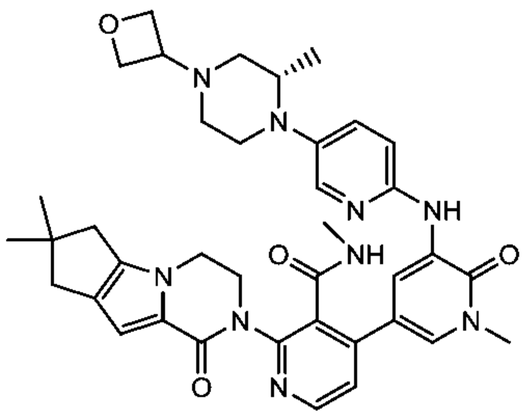
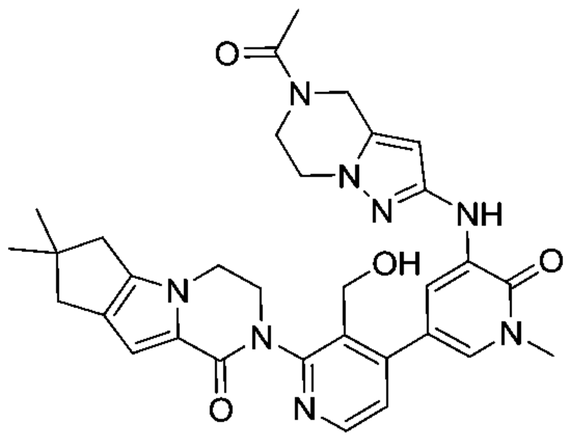
187		2-(4-(5-(5-(2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	664.80	0.0451
188		2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	511.57	0.601
189		2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮	637.73	0.652

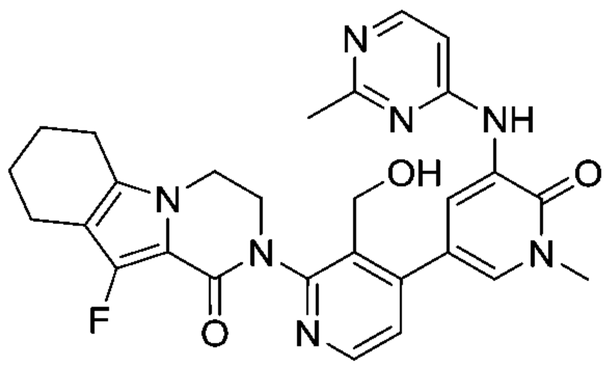
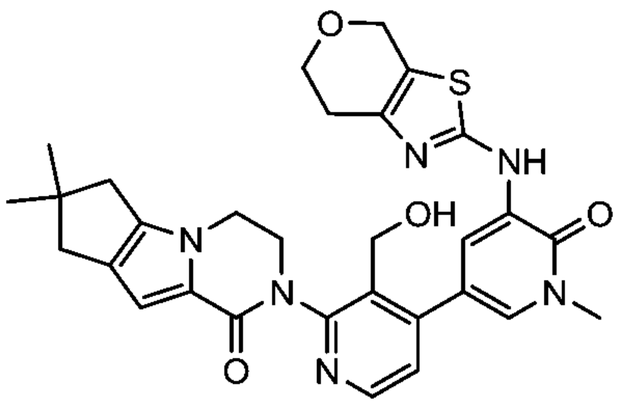
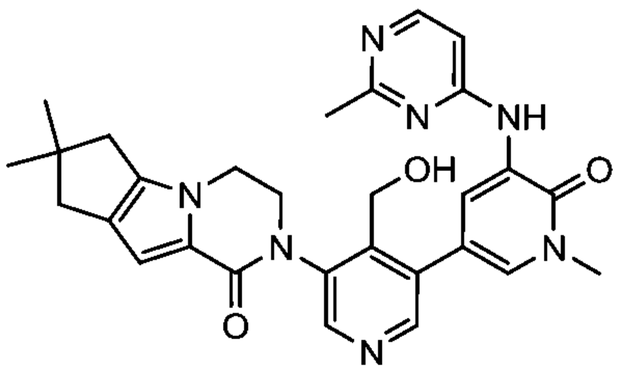
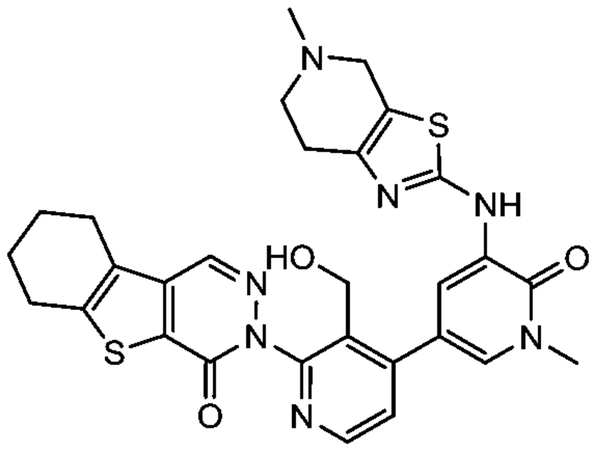
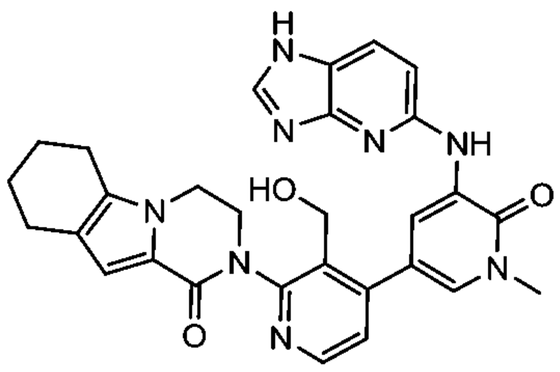
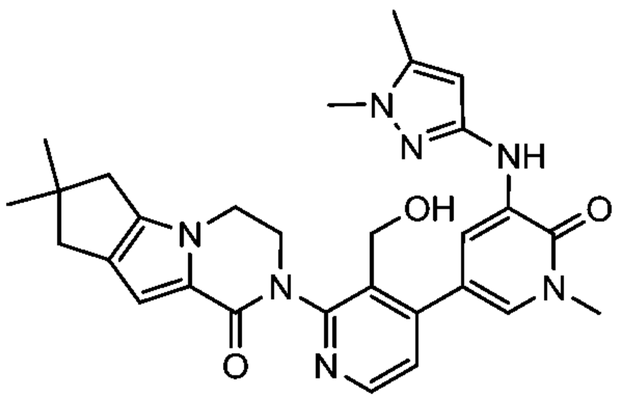
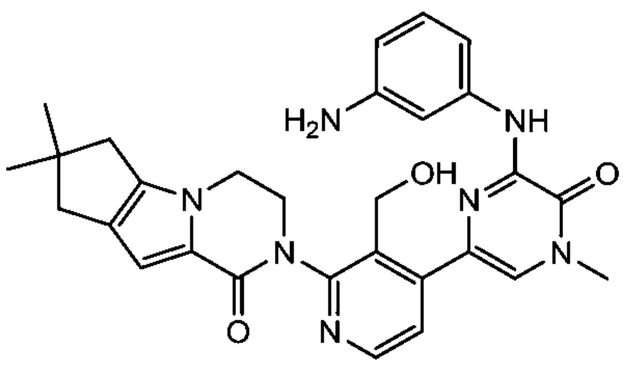
表2.

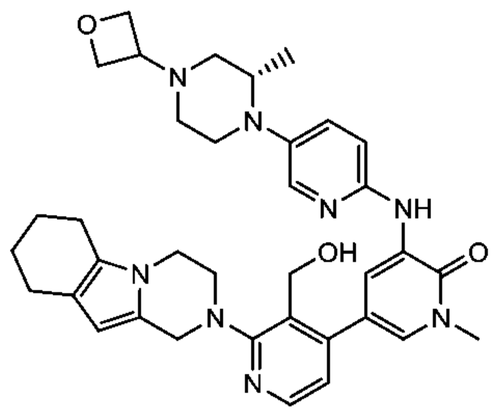
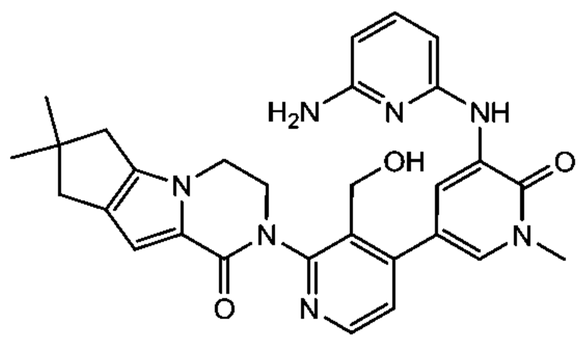
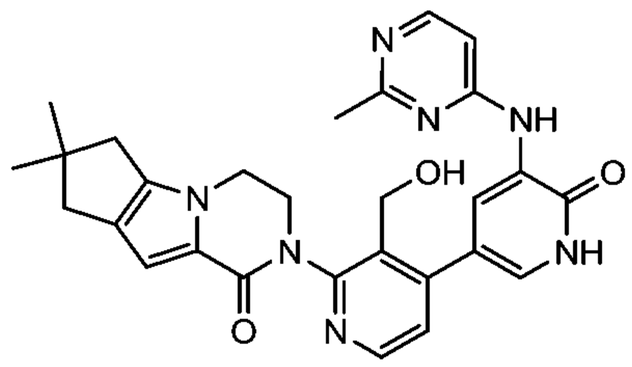
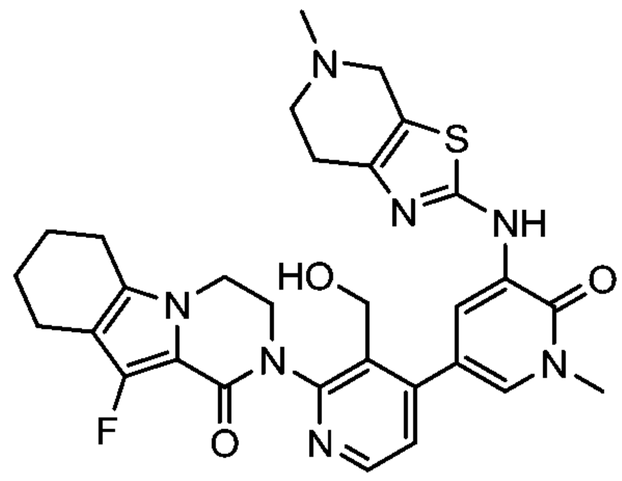
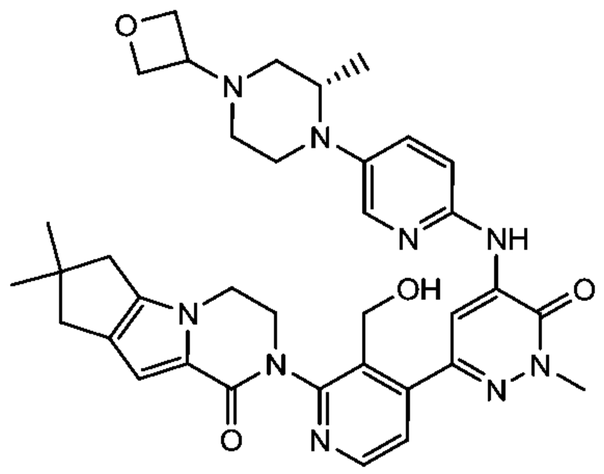
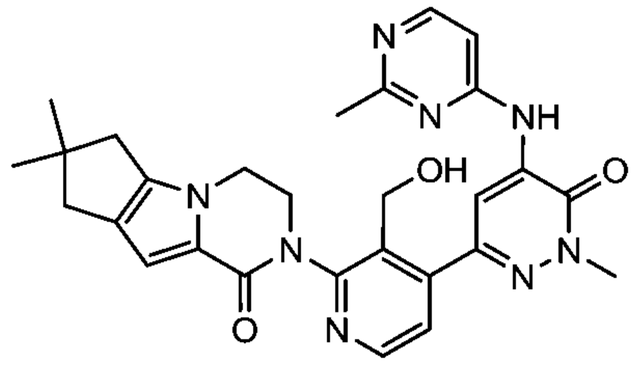
編號	結構	IUPAC名稱	CD69 人類血液 FACS (IC_{70})
190		2-[4-[5-[[5-[2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.0704
191		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	0.0435
192		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-4-酮	1.1
193		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-1-酮	0.0995
194		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	1.2

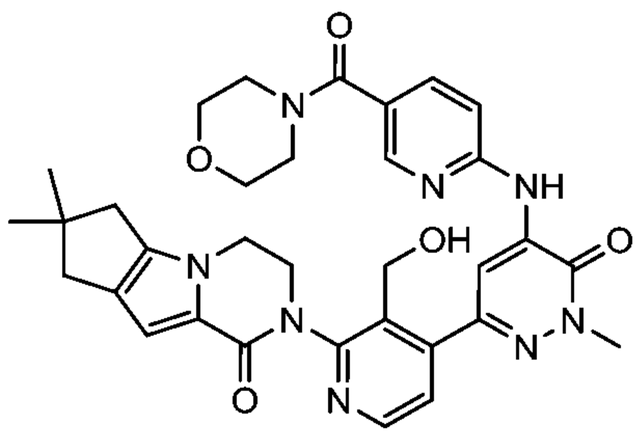
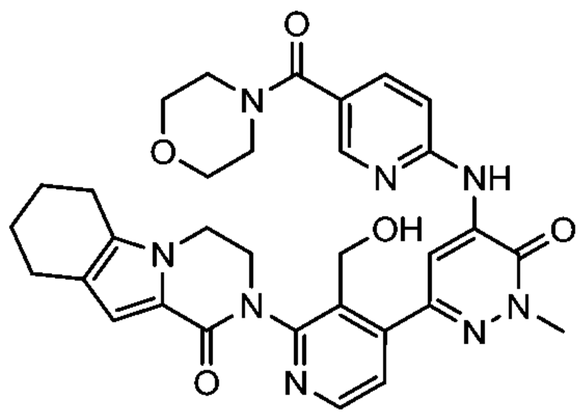
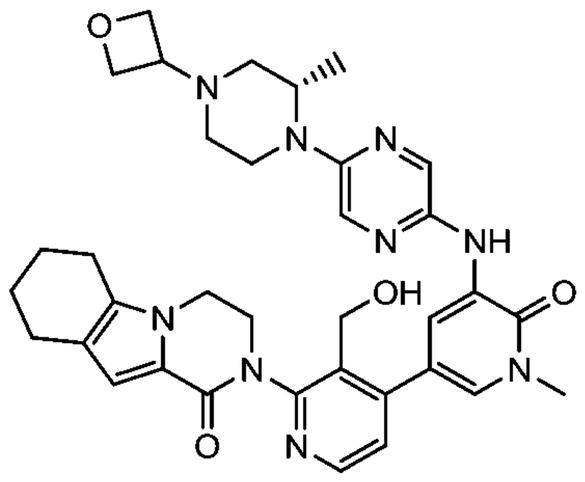
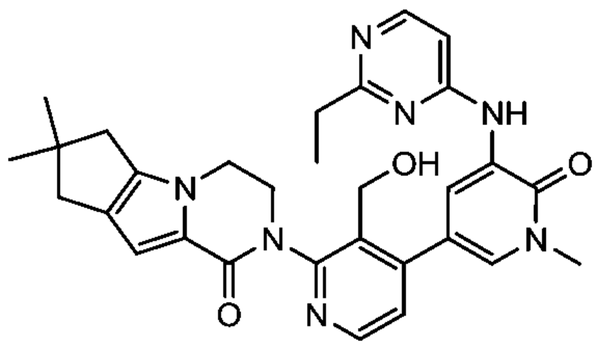
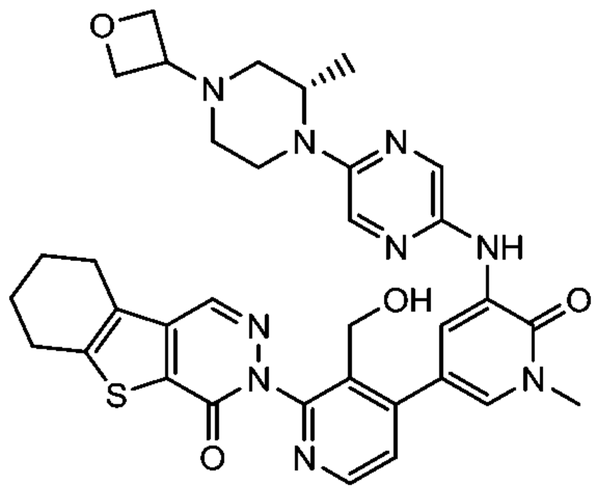
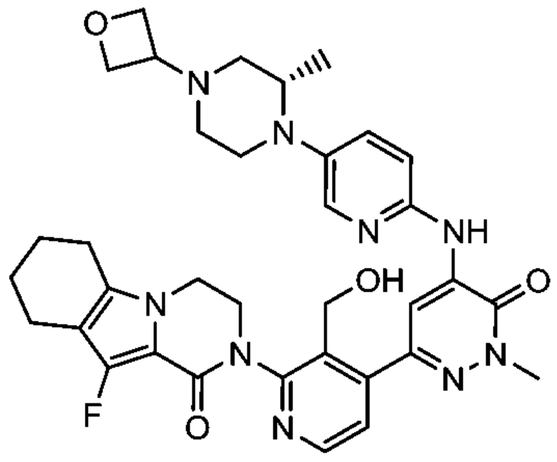
195		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.101
196		3-[4-[5-[(2-環丙基嘧啶-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.325
197		2-[3-(羥基甲基)-4-[4-甲基-6-[[6-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]胺基]-5-側氧基-吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	2.3
198		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-4-酮	6
199		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.934
200		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.636

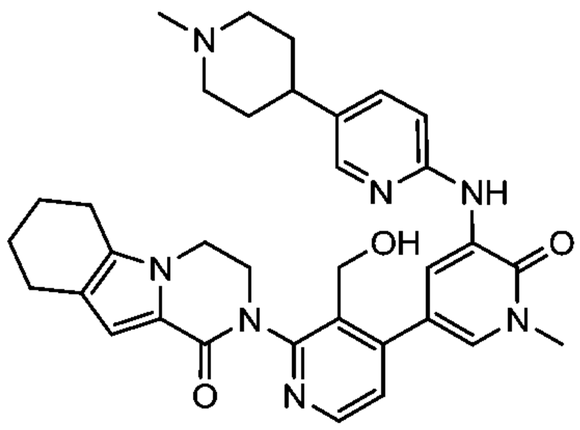
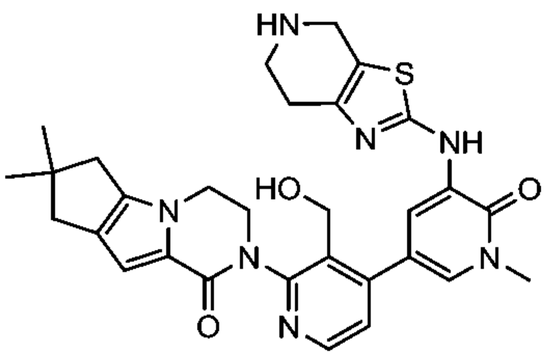
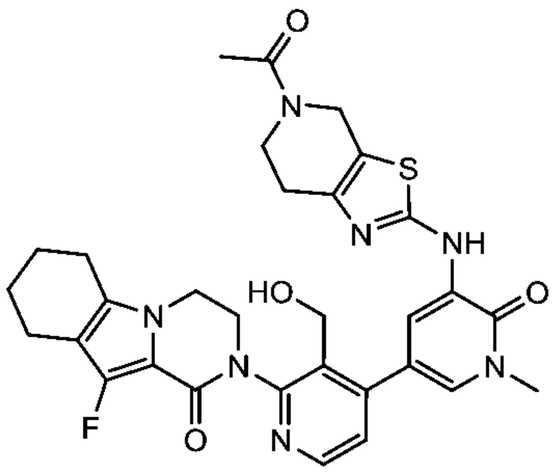
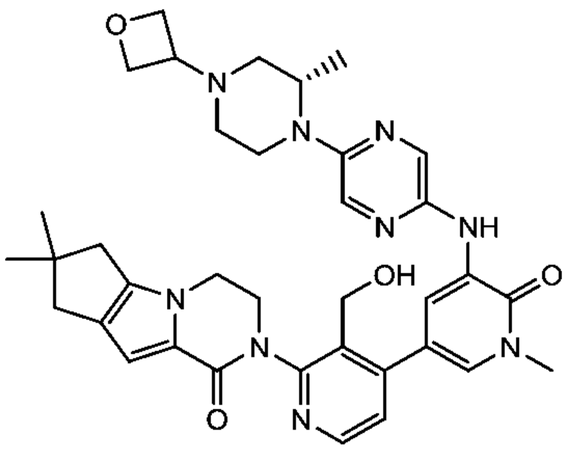
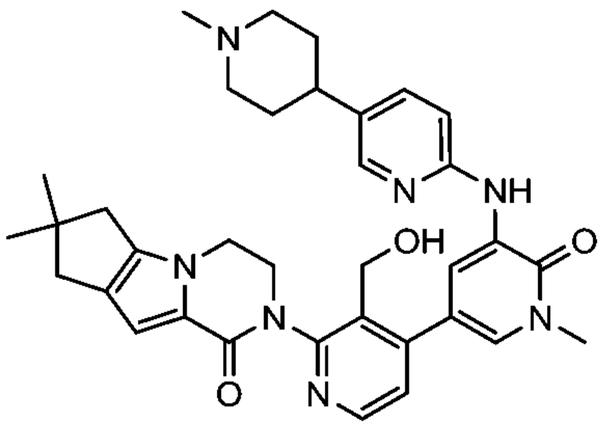
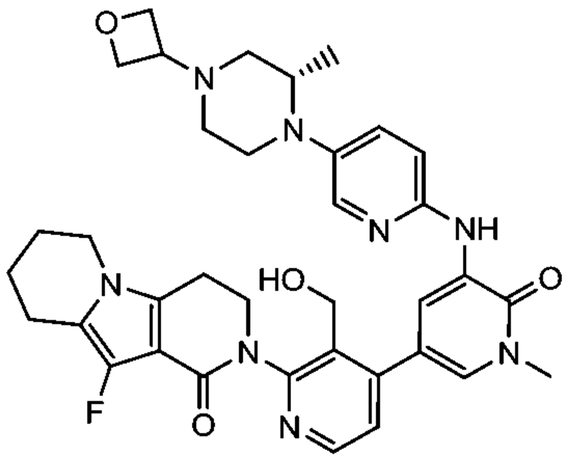
201		3-[3-(羥基甲基)-4-[6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	3.3
202		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-4-酮	7.3
203		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0605
204		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-1-酮	0.436
205		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.114
206		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.15

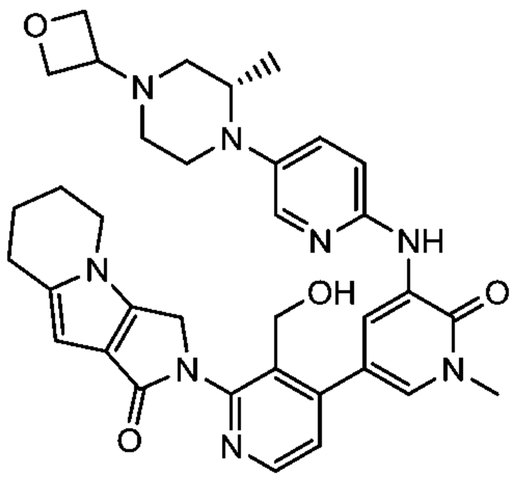
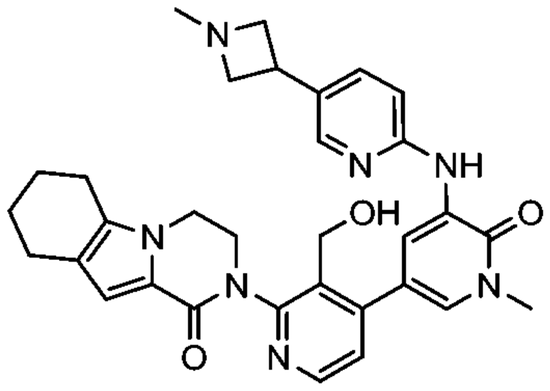
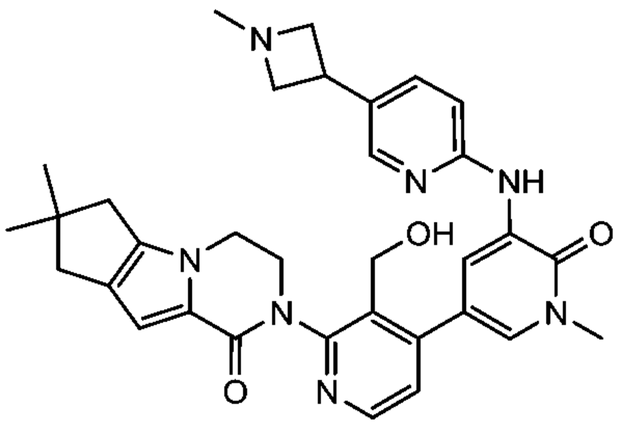
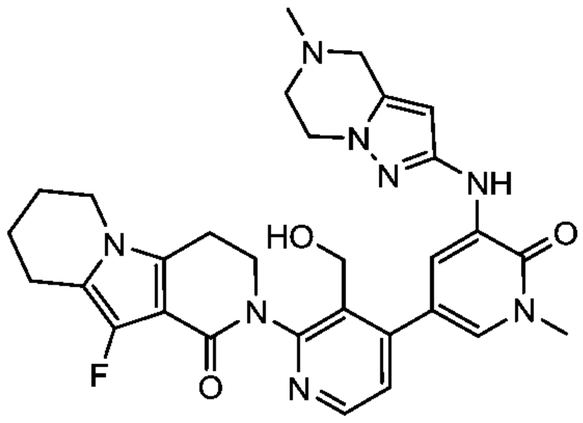
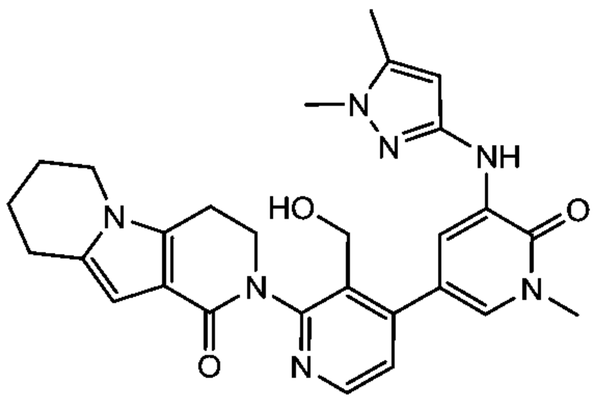
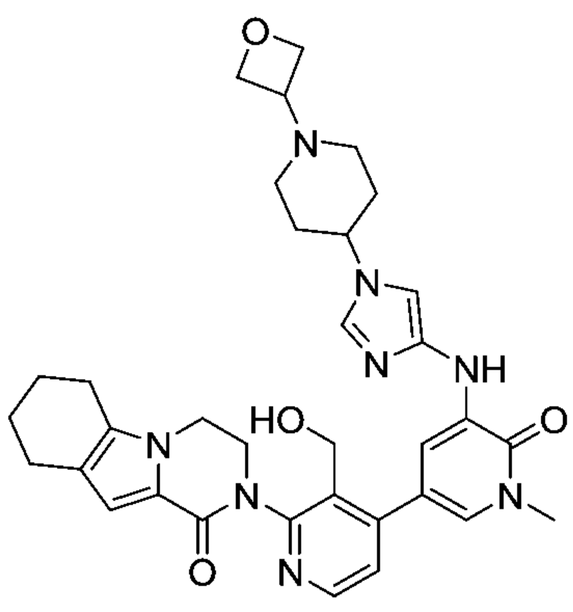
207		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0414
208		2-[4-[5-[(5-乙基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	0.58
209		2-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.116
210		2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]吡啶-3-甲醯胺	0.914
211		2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-N-甲基-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]吡啶-3-甲醯胺	2.1
212		3-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0152

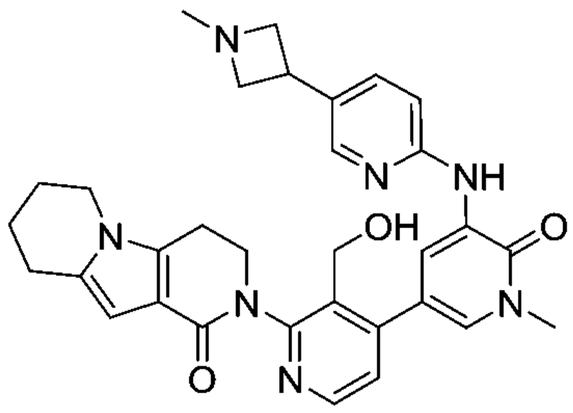
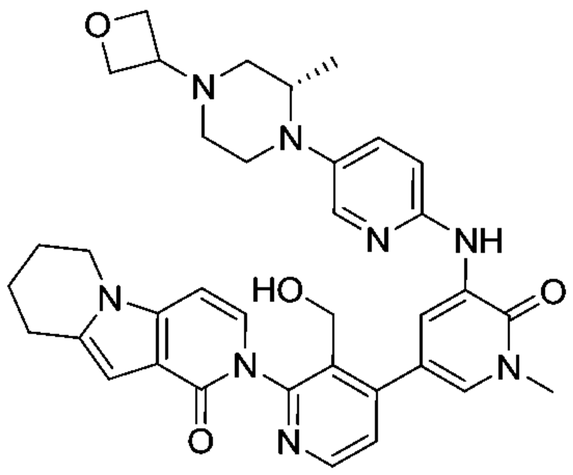
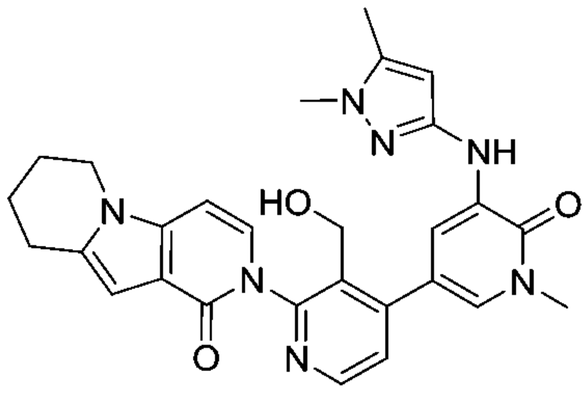
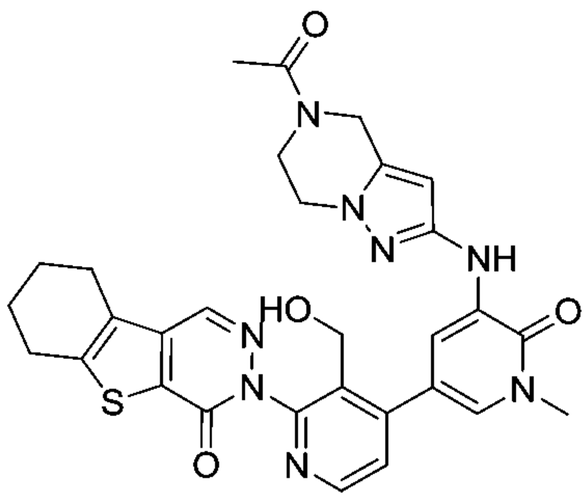
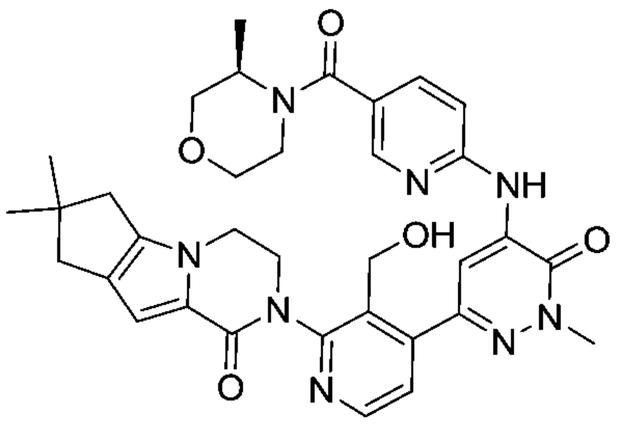
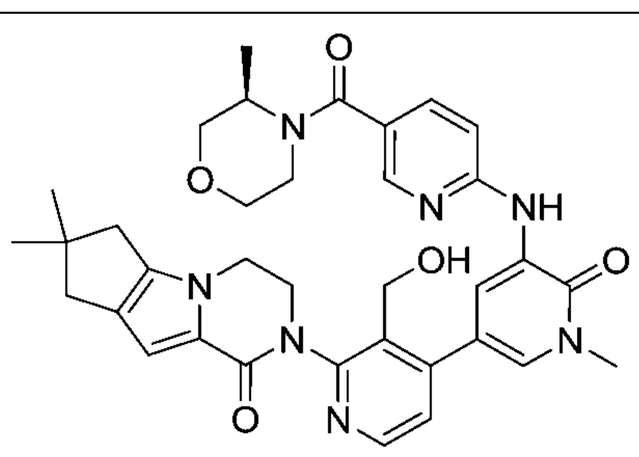
213		10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.62
214		3-[4-[5-(6,7-二氫-4H-哌喃并[4,3-d]噻唑-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.124
215		3-[4-(羥基甲基)-5-[1-甲基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-3-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.457
216		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	0.357
217		2-[3-(羥基甲基)-4-[5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	2.9
218		3-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0741
219		3-[4-[6-(3-胺基苯胺基)-4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.204

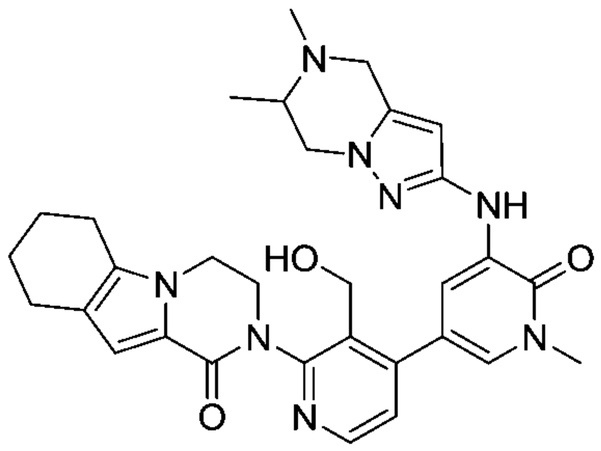
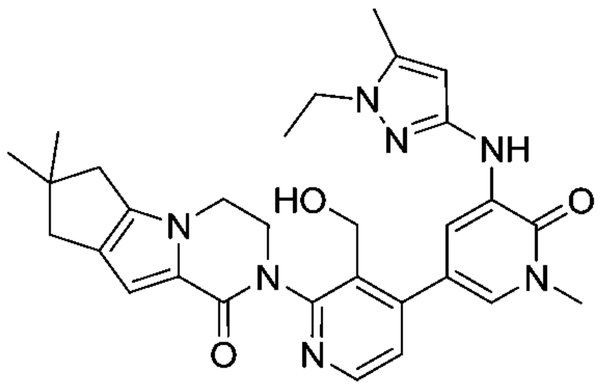
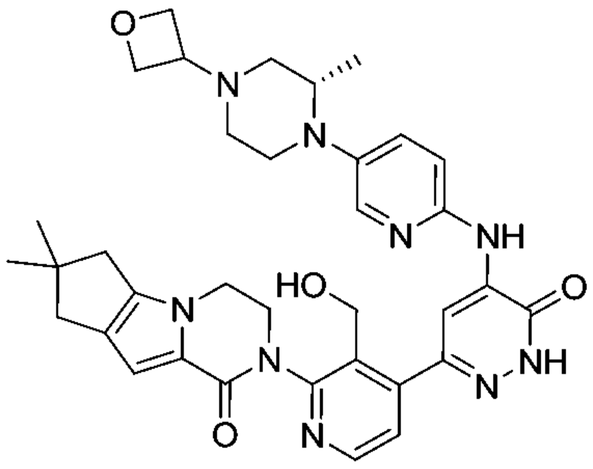
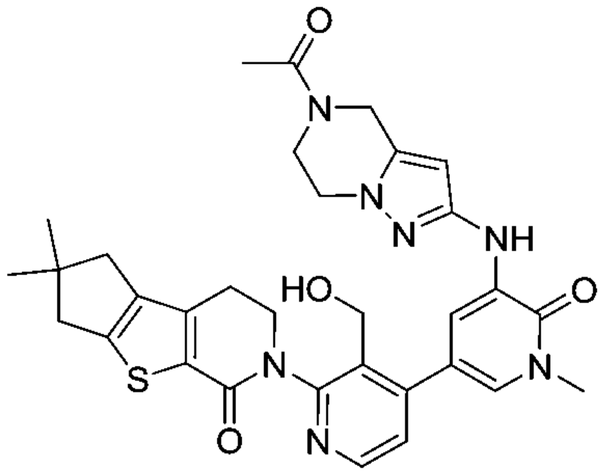
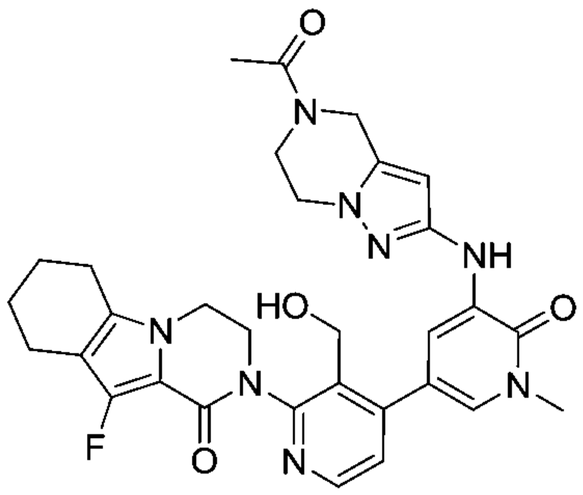
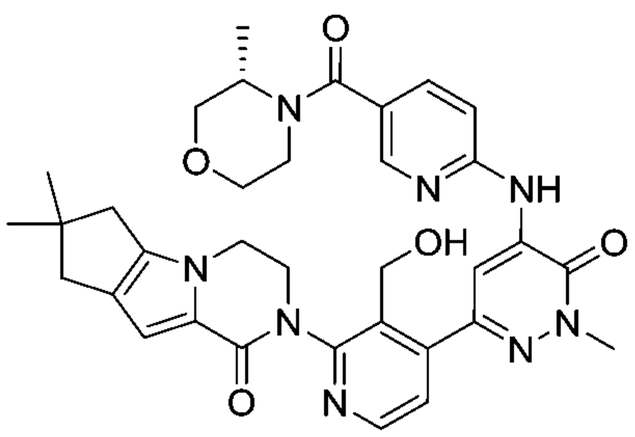
220		5-[2-(3,4,6,7,8,9-六氫-1H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-2-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-3-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]吡啶-2-酮	1.6
221		3-[4-[5-[(6-胺基-2-吡啶基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.121
222		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-1H-吡啶-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.178
223		10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.43
224		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0307
225		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.766

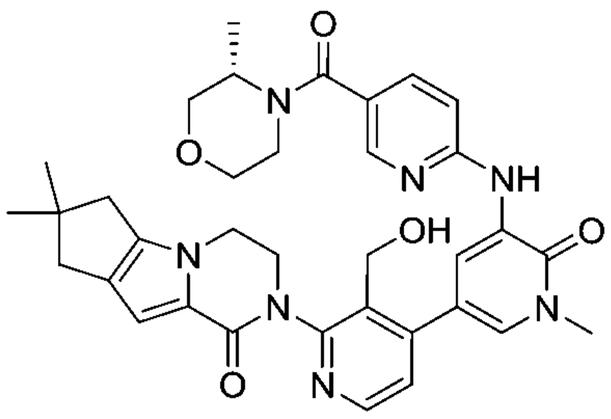
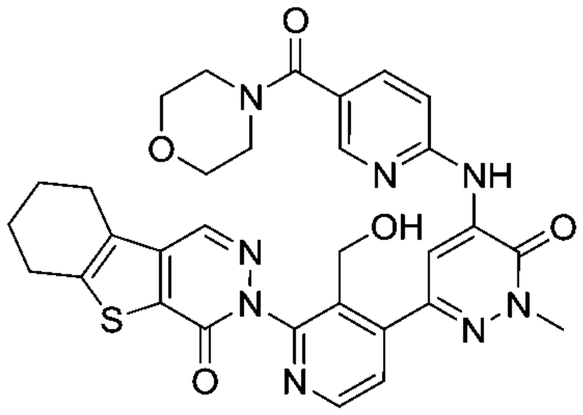
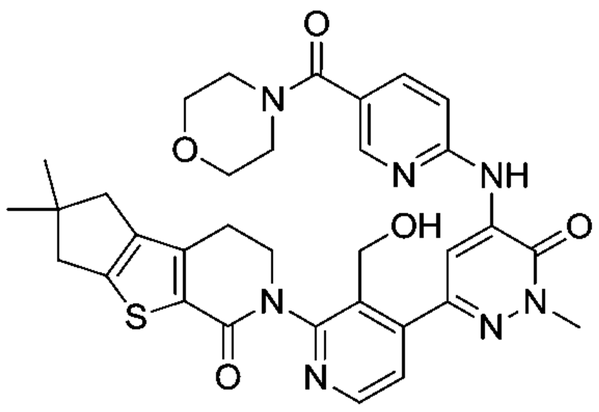
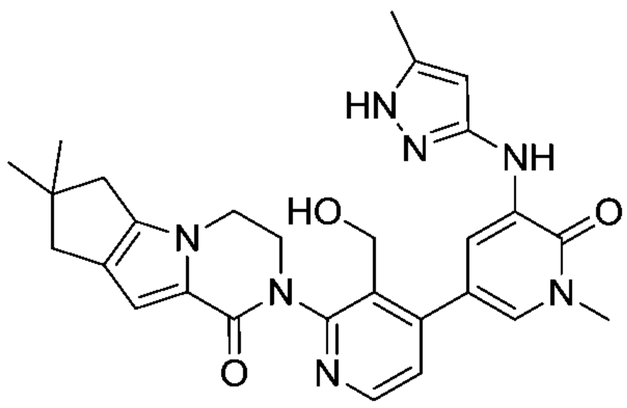
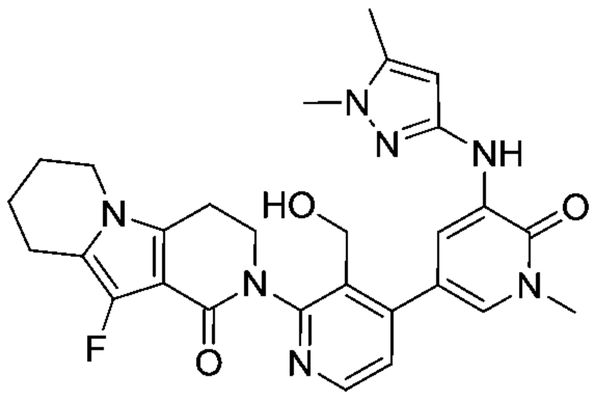
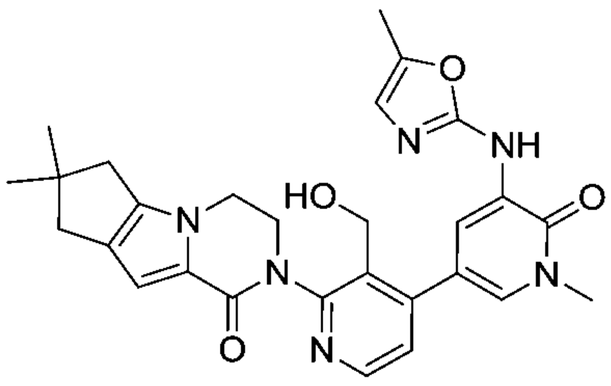
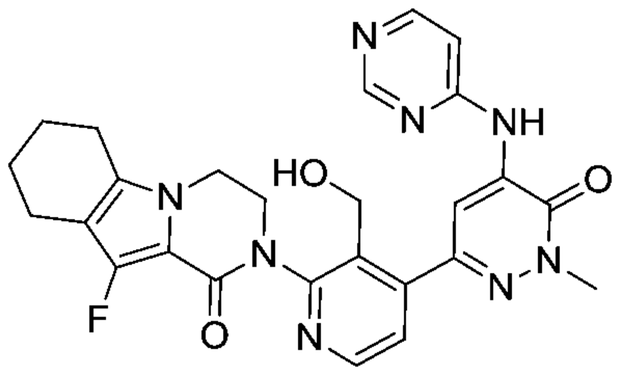
226		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.117
227		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.73
228		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.369
229		3-[4-[5-[(2-乙基嘧啶-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.583
230		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	0.179
231		10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.0624

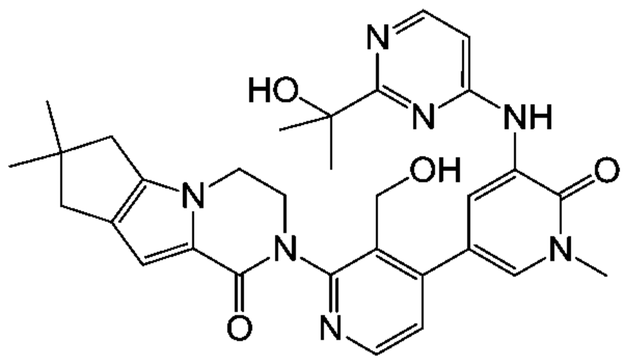
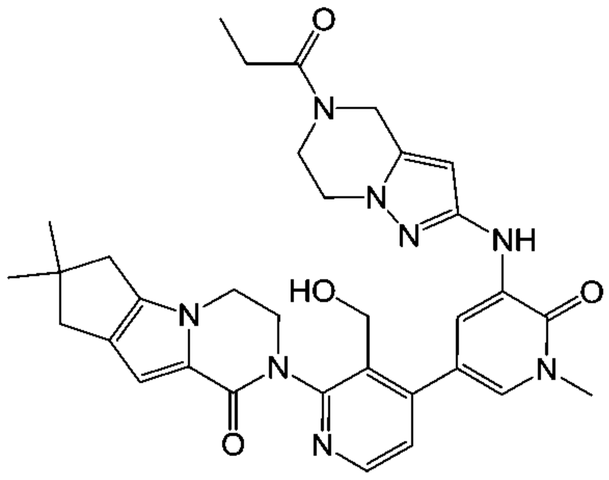
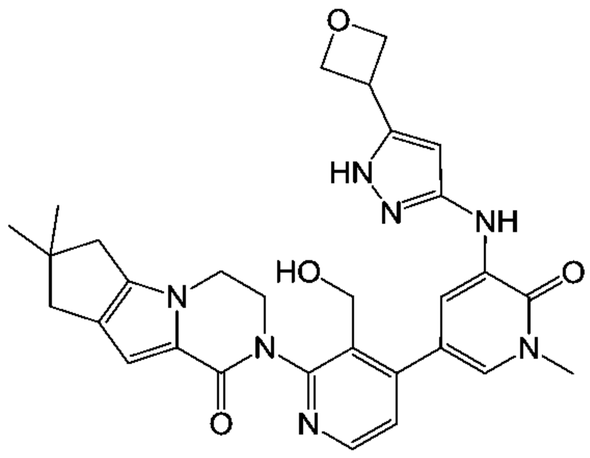
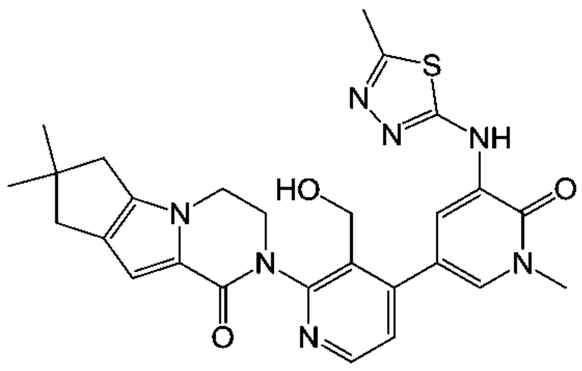
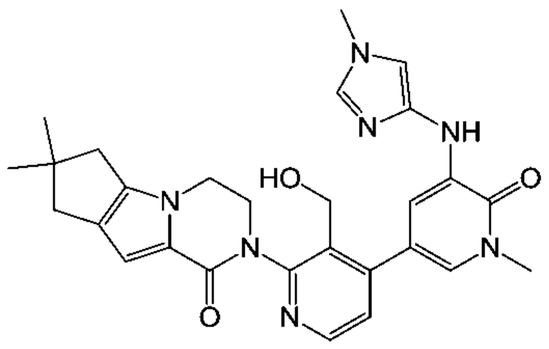
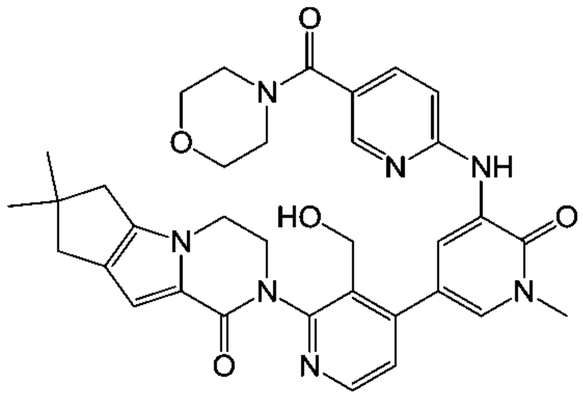
232		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基-4-哌啶基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.0518
233		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0657
234		2-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-10-氟-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.183
235		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.112
236		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基-4-哌啶基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0336
237		10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	0.0461

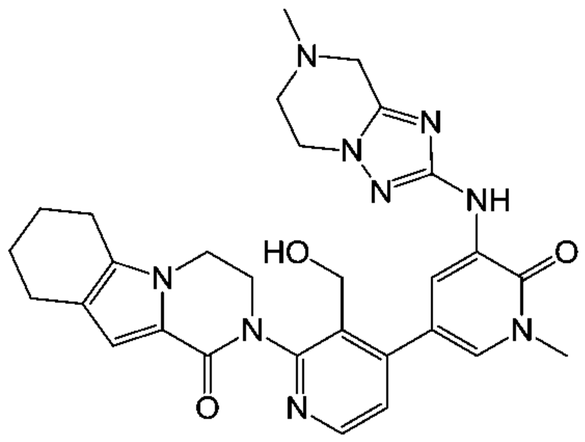
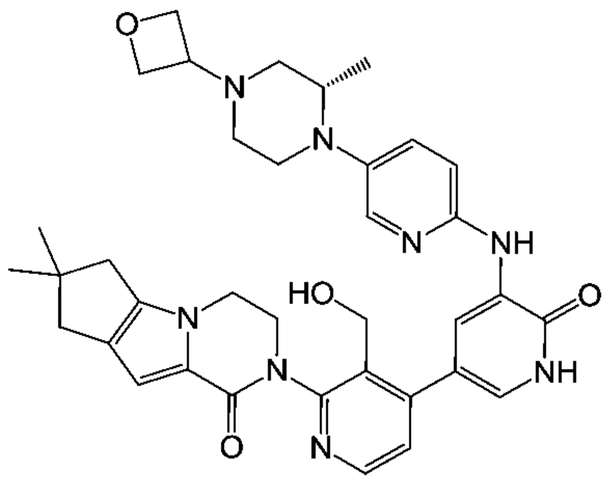
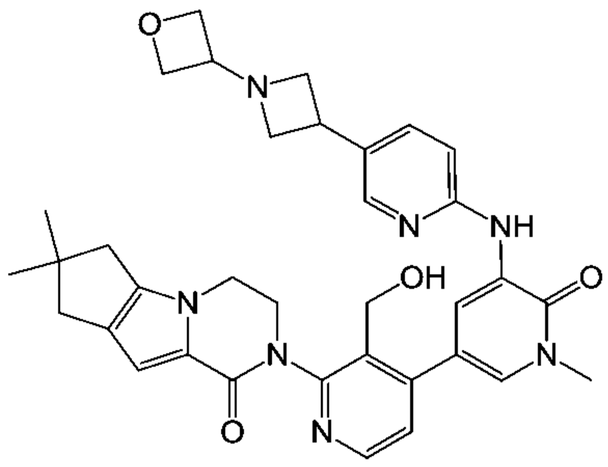
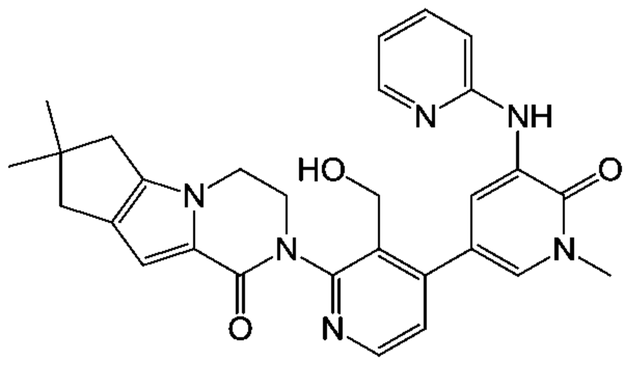
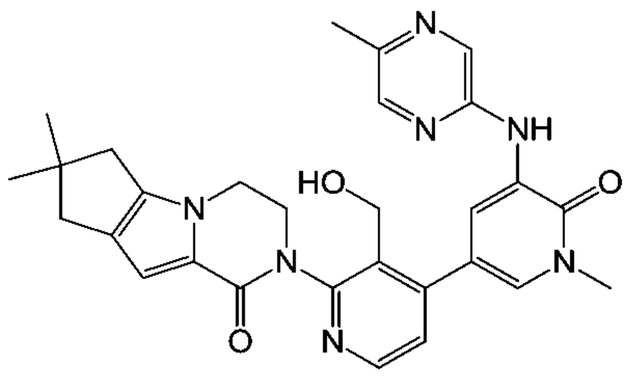
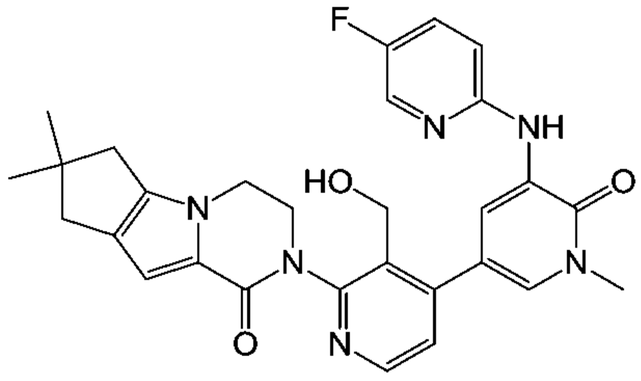
238		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-5,6,7,8-四氫-1H-吡咯并[3,4-b]吲哚嗪-3-酮	5
239		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.153
240		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0229
241		10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	0.19
242		2-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	1.2
243		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]咪唑-4-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	2.8

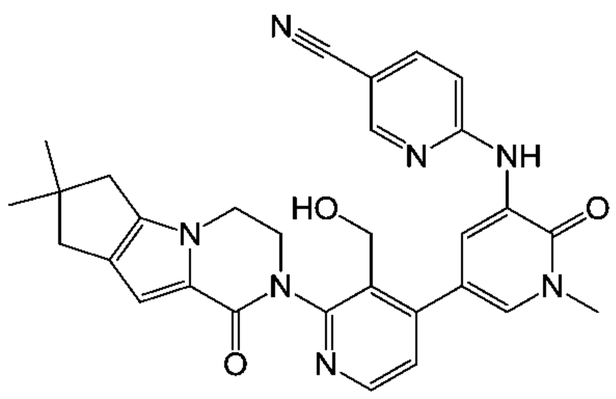
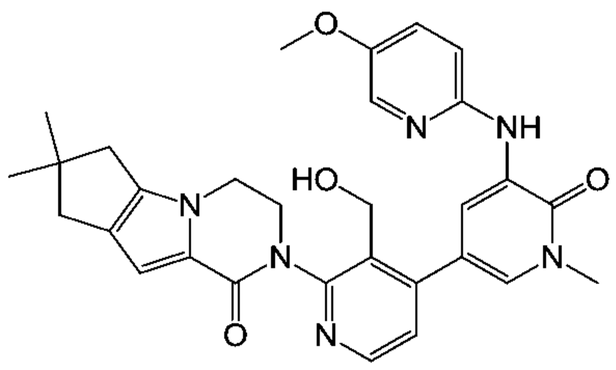
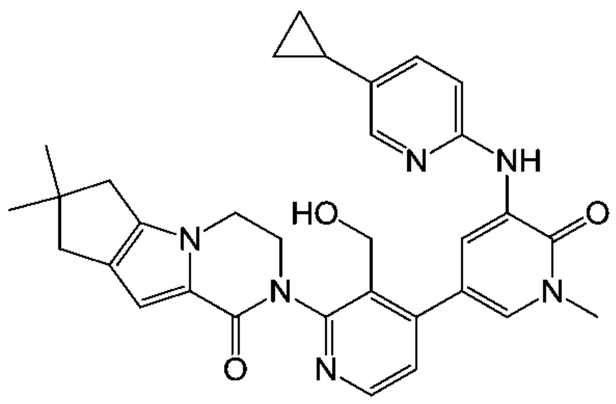
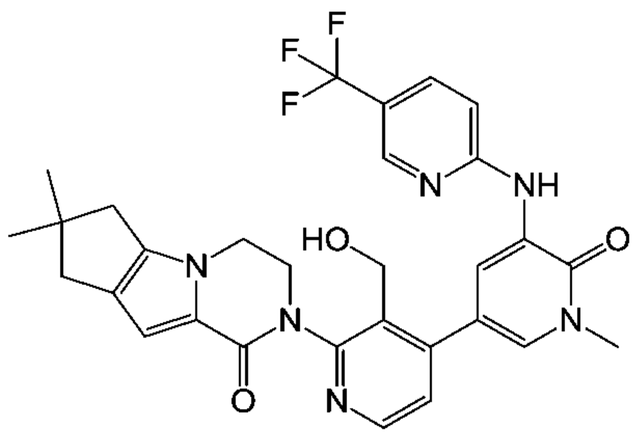
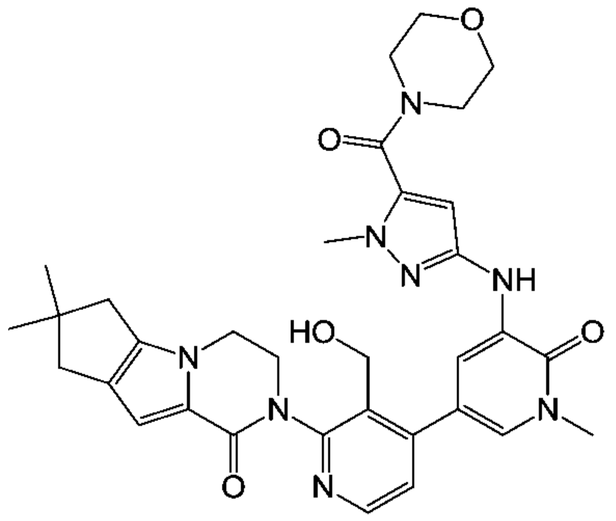
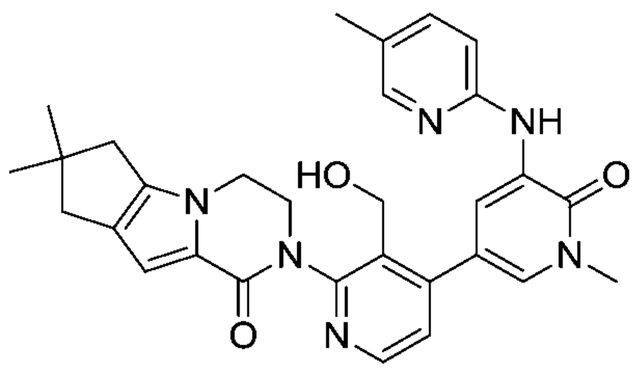
244		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	0.138
245		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	0.065
246		2-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	1.7
247		3-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	0.145
248		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0703
249		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0177

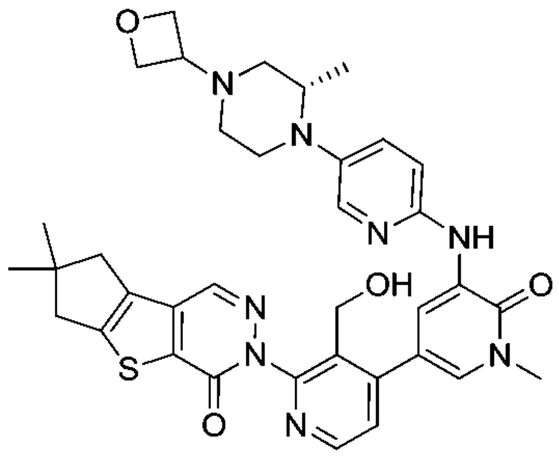
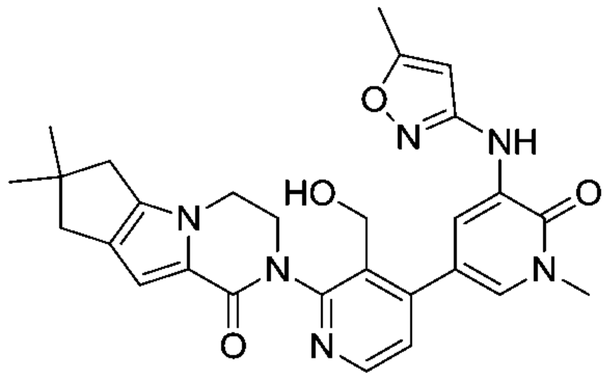
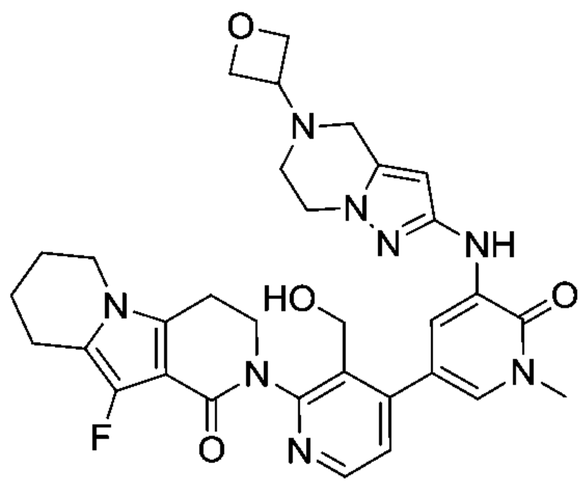
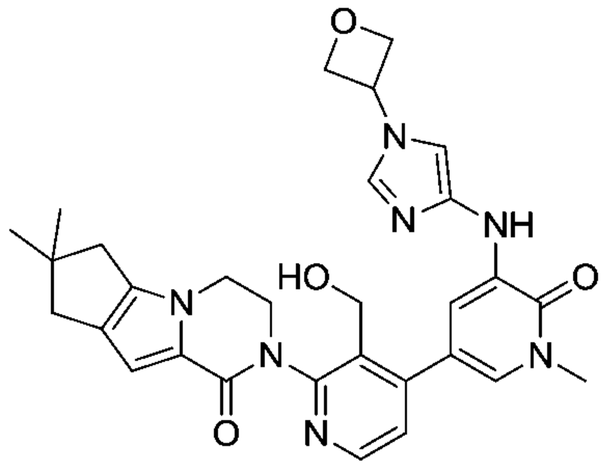
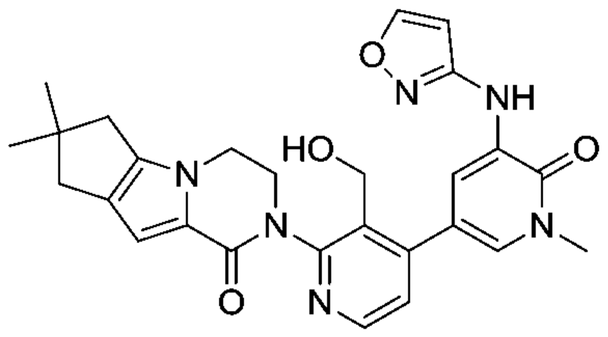
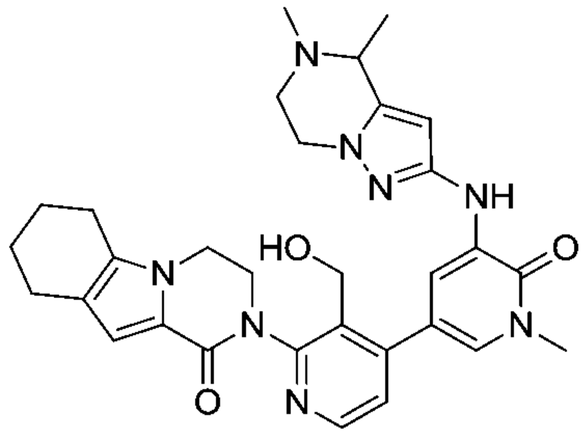
250		2-[4-[5-[(5,6-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.171
251			
252		3-[4-[5-[(1-乙基-5-甲基-吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.252
253		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-1H-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0164
254		3-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮	0.0373
255		2-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-10-氟-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.094
256		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.08

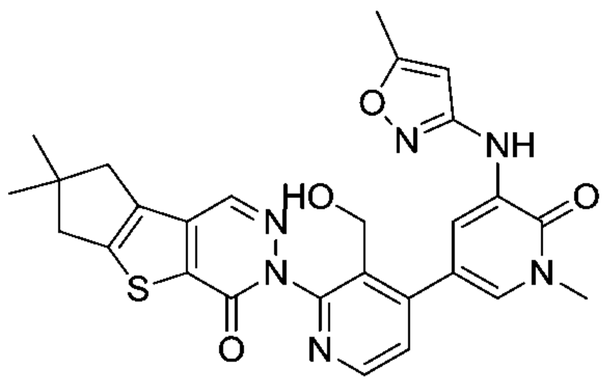
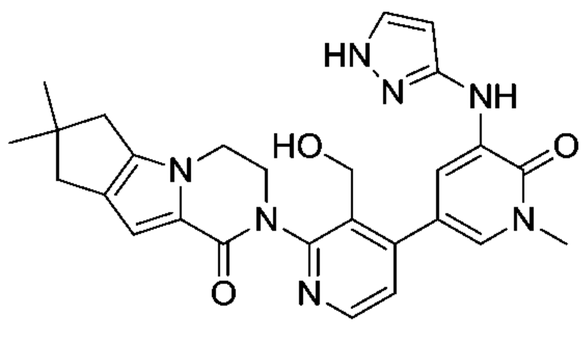
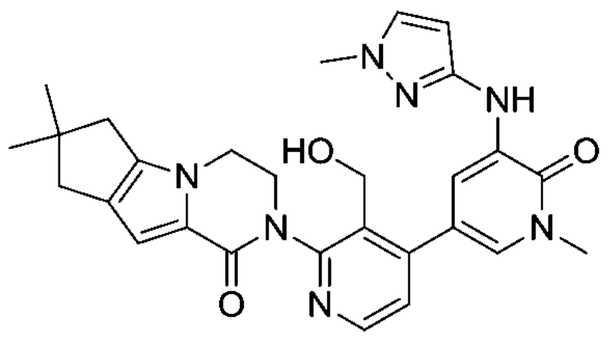
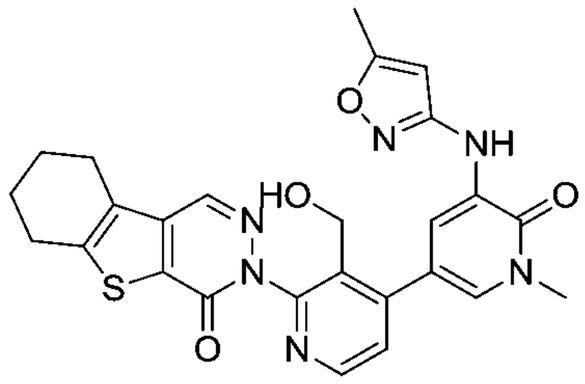
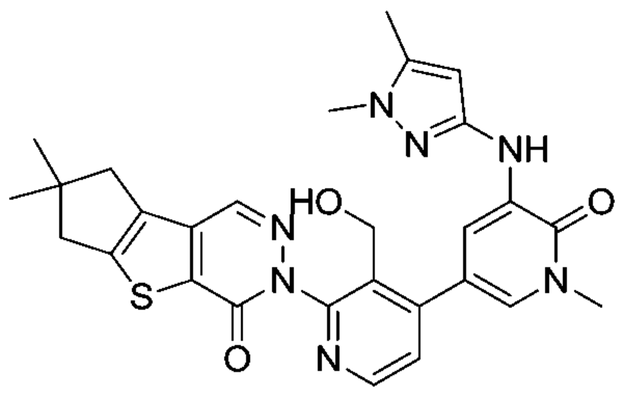
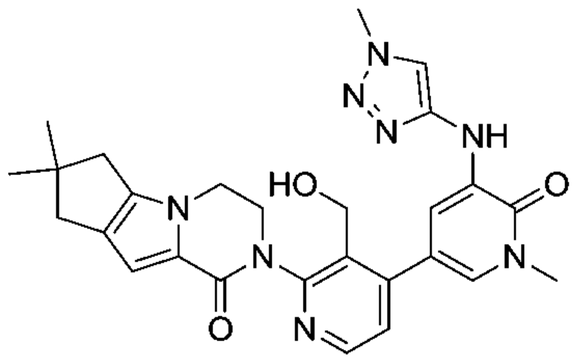
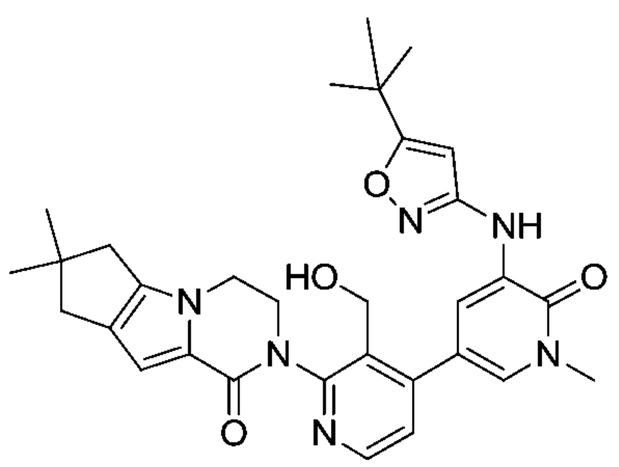
257		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0216
258		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	0.646
259		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮	0.301
260		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0606
261		2-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-10-氟-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	2.9
262		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基噁唑-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.577
263		10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	2.2

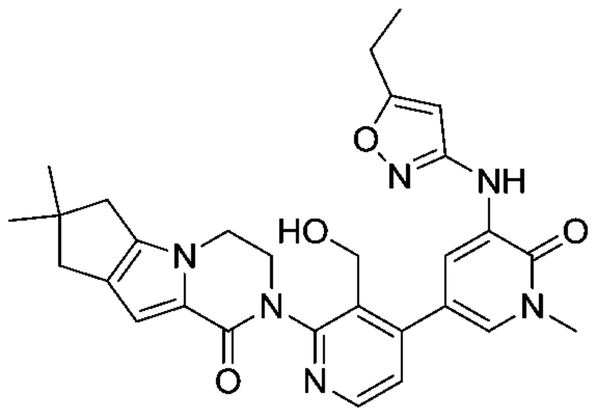
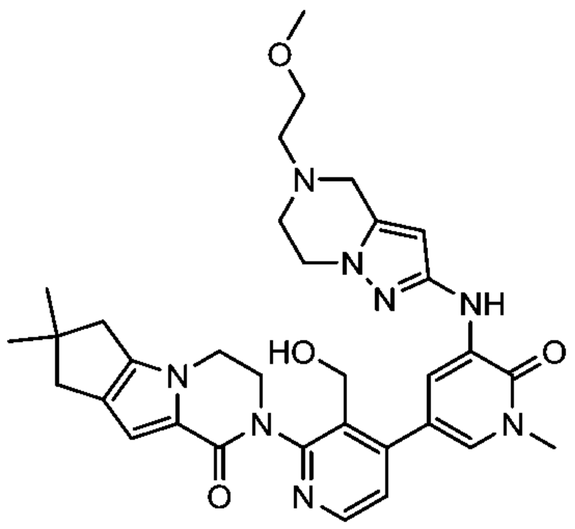
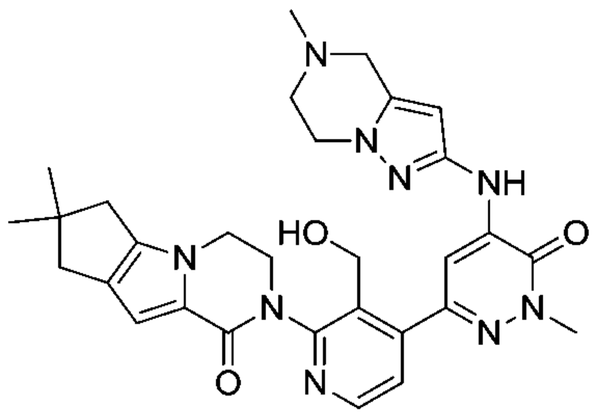
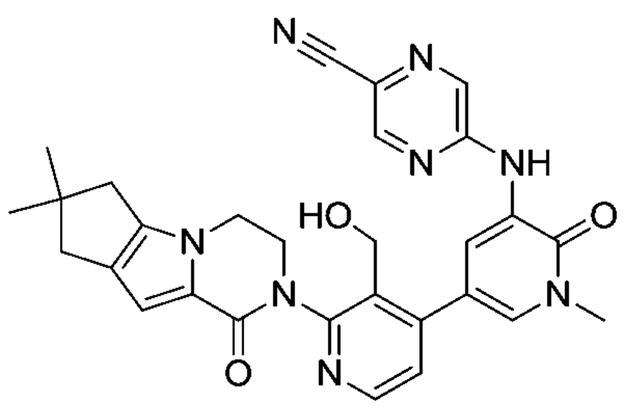
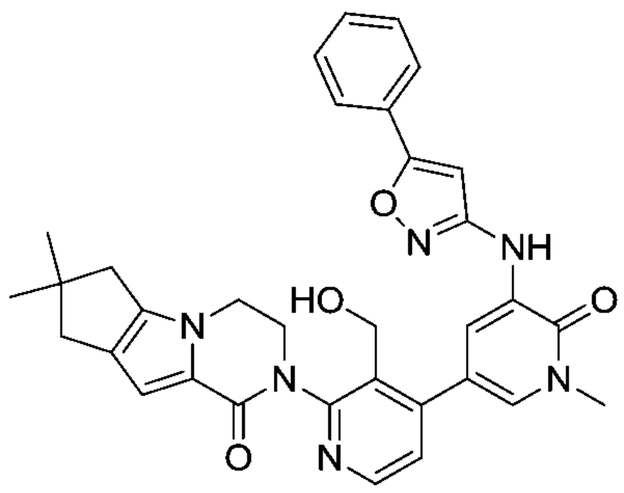
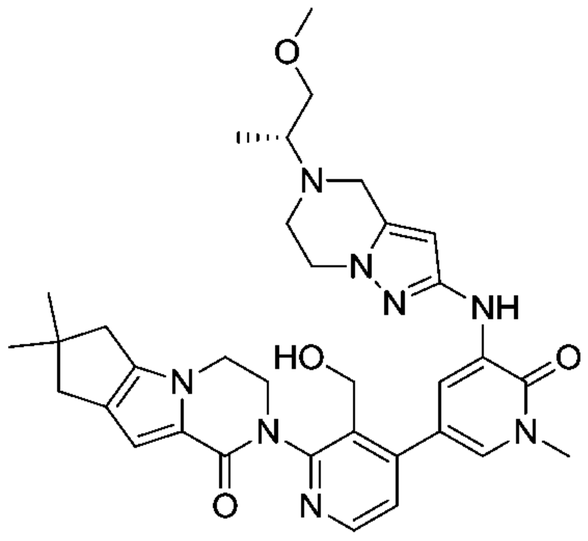
264		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.653
265		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-[(5-丙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0091
266		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0293
267		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.225
268		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(1-甲基咪唑-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.212
269		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0251

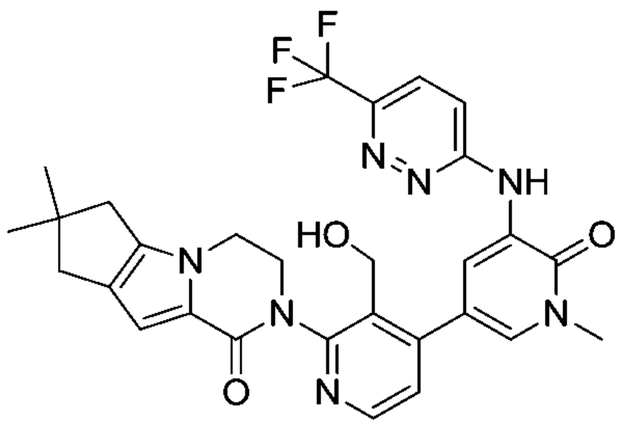
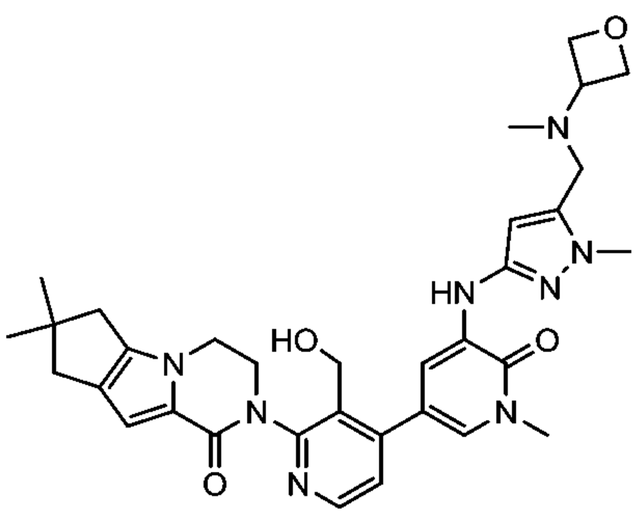
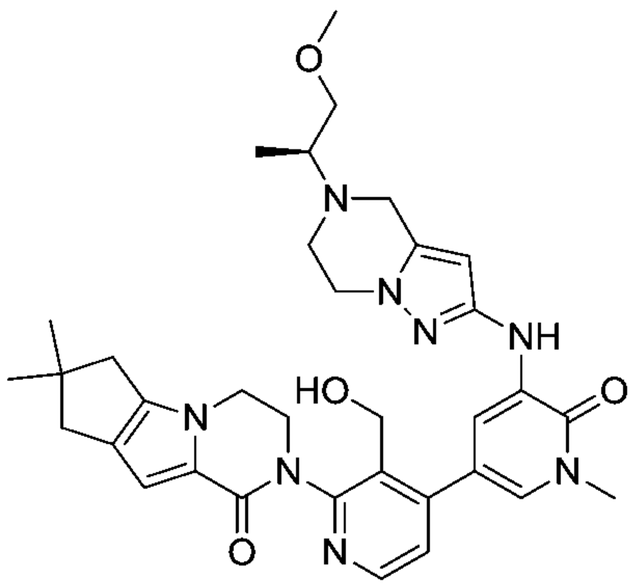
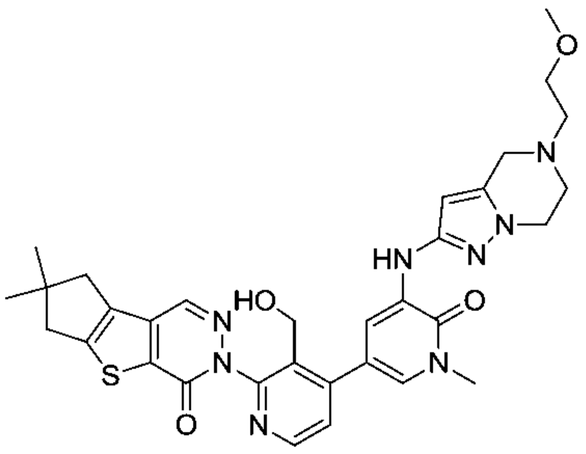
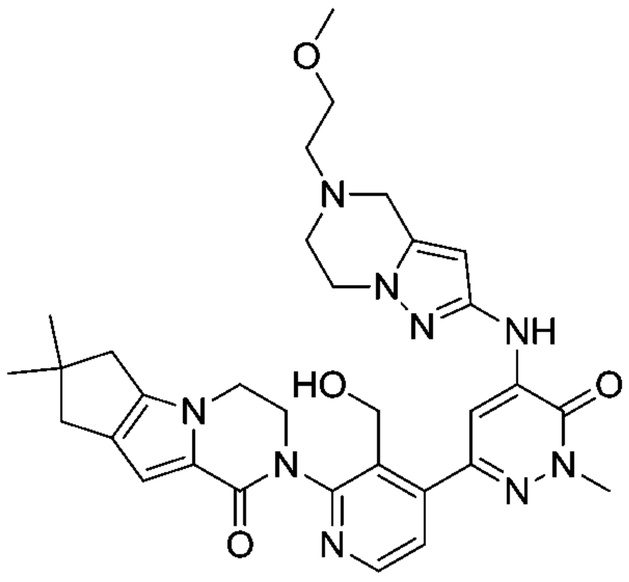
270		2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(7-甲基-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	5.9
271		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-1H-吡啶-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0245
272		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.034
273		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(2-吡啶基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.299
274		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.466
275		3-[4-[5-[(5-氟-2-吡啶基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.423

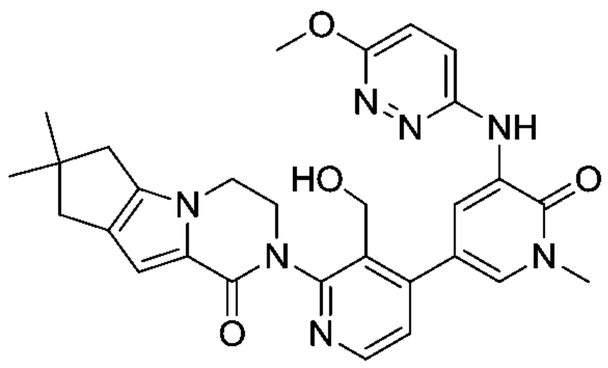
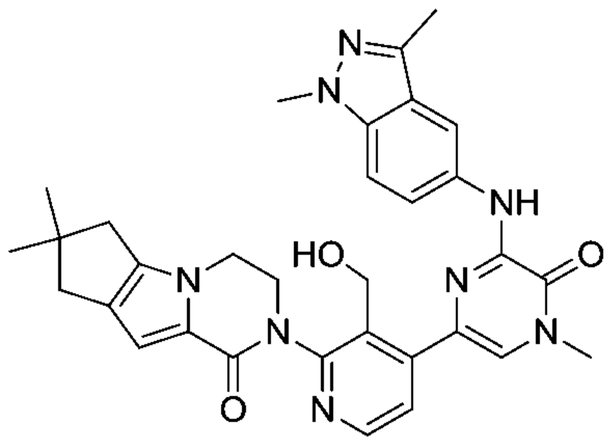
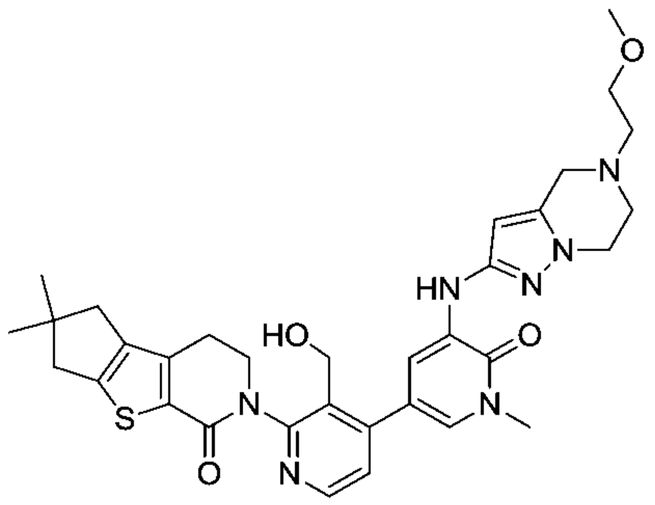
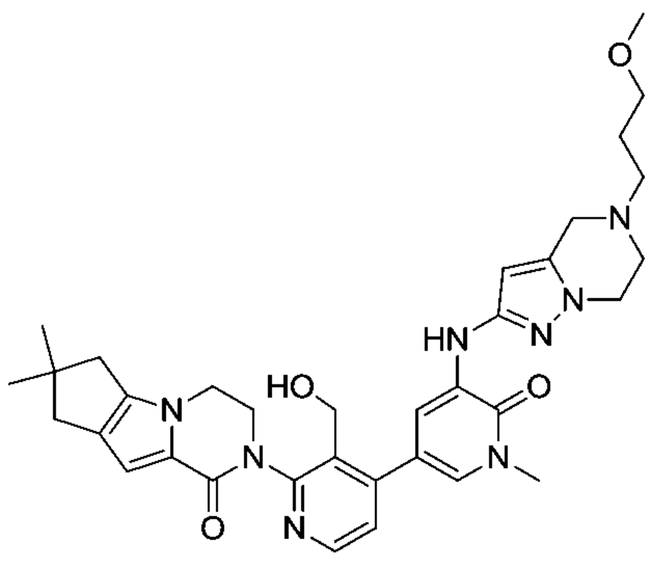
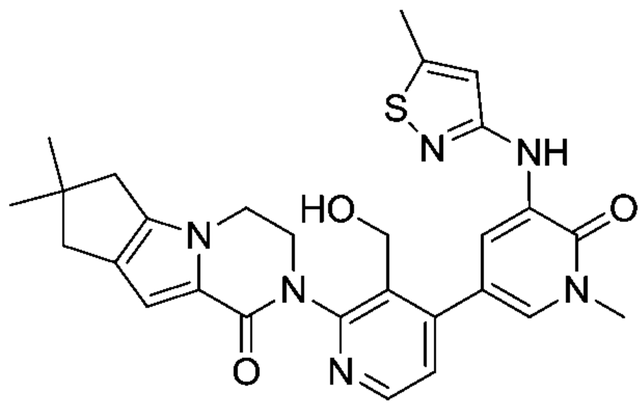
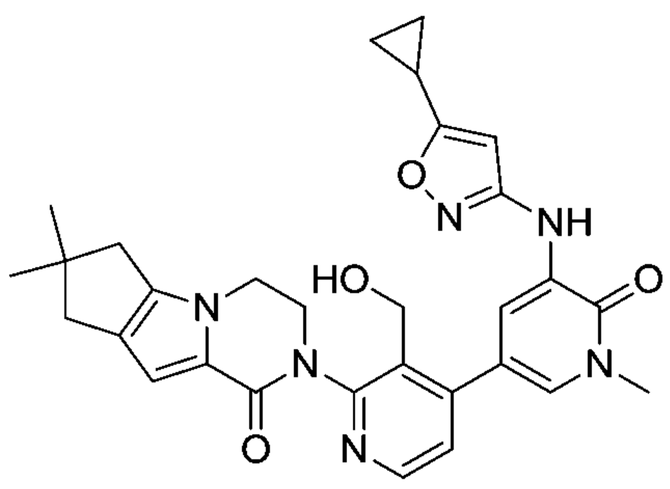
276		6-[[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]胺基]吡啶-3-甲腈	0.358
277		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[(5-甲氧基-2-吡啶基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.339
278		3-[4-[5-[(5-環丙基-2-吡啶基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	3.2
279		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]胺基]-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	2.1
280		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-甲基-5-(嗎啉-4-羰基)吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0141
281		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-2-吡啶基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.718

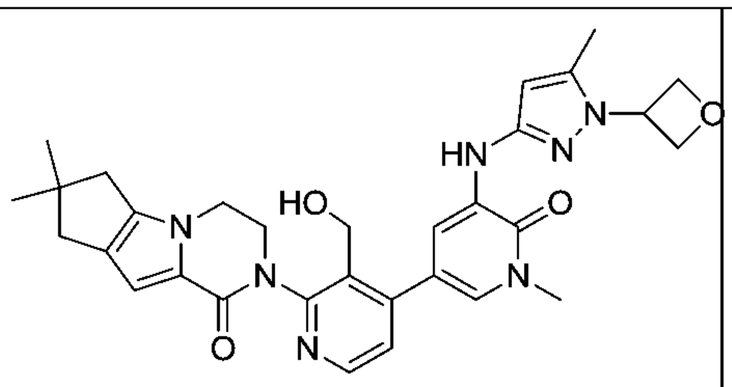
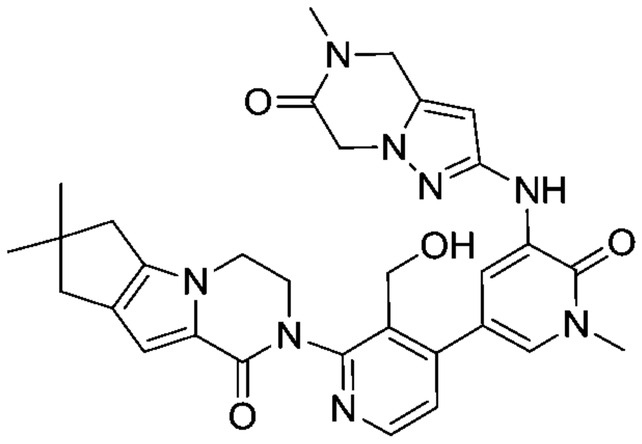
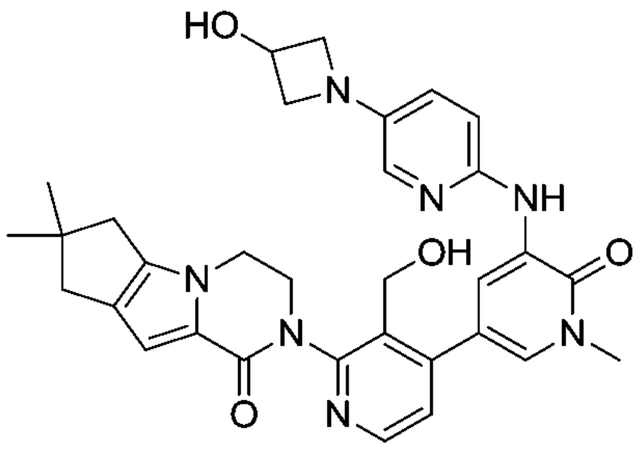
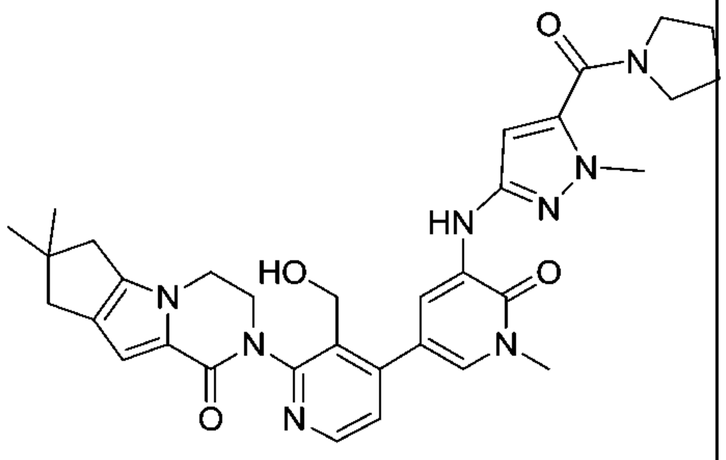
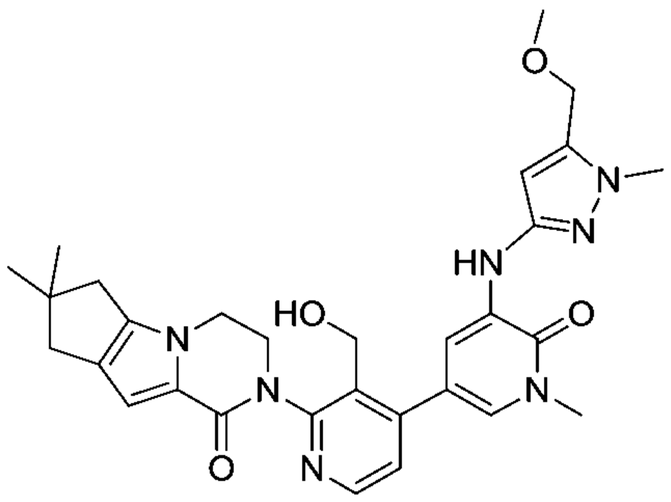
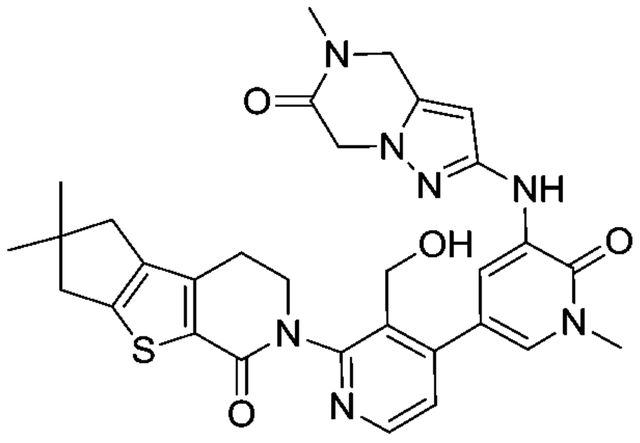
282		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮	0.0174
283		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基異噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.143
284		10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(氧雜環丁烷-3-基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	0.131
285		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-(氧雜環丁烷-3-基)咪唑-4-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.175
286		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-(異噁唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.167
287		2-[4-[5-[(4,5-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.127

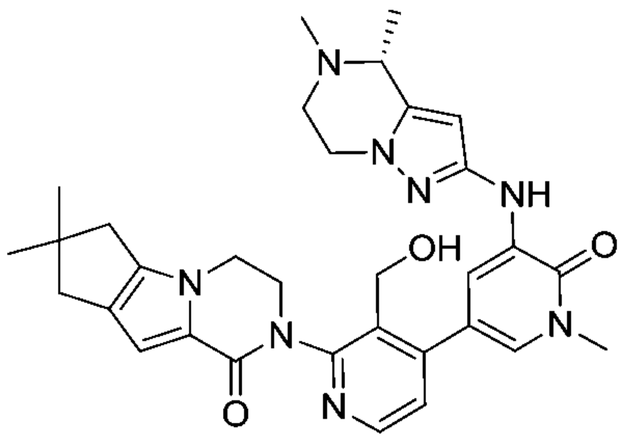
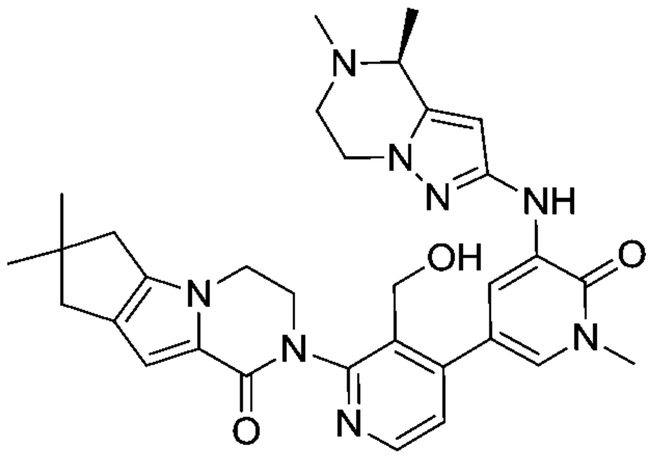
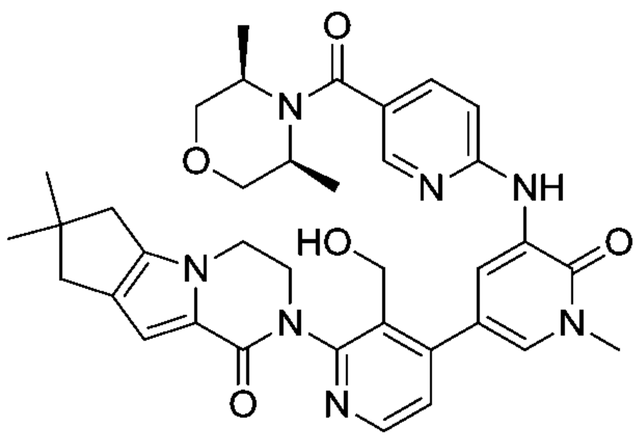
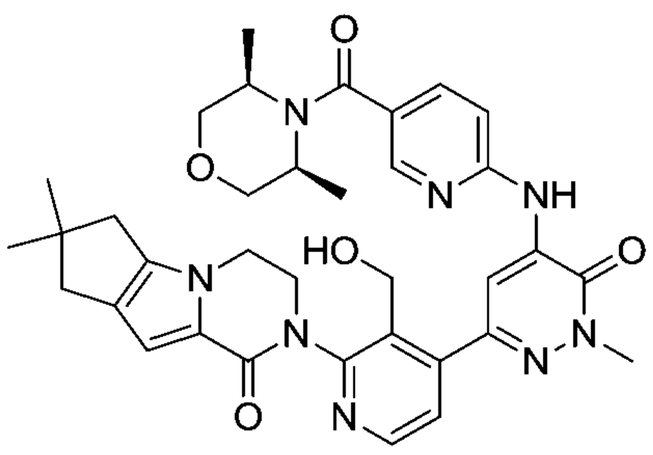
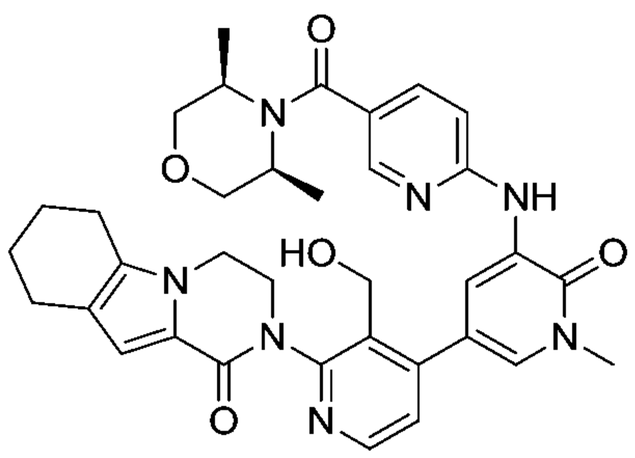
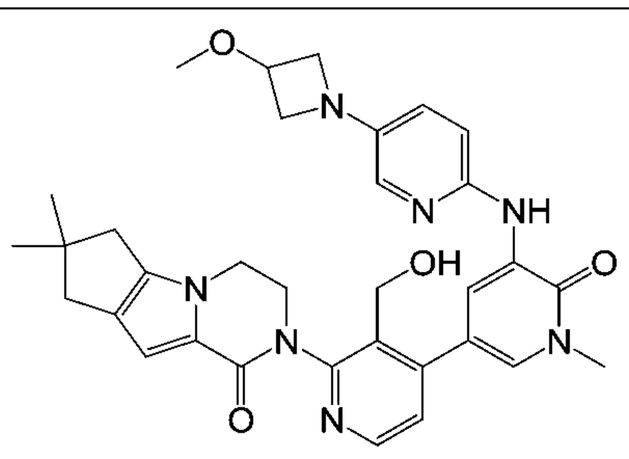
288		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基異噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮	0.229
289		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(1H-吡唑-3-基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.214
290		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(1-甲基吡唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.113
291		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基異噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮	0.843
292		3-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮	0.118
293		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(1-甲基三唑-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0691
294		3-[4-[5-[(5-第三丁基異噁唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.276

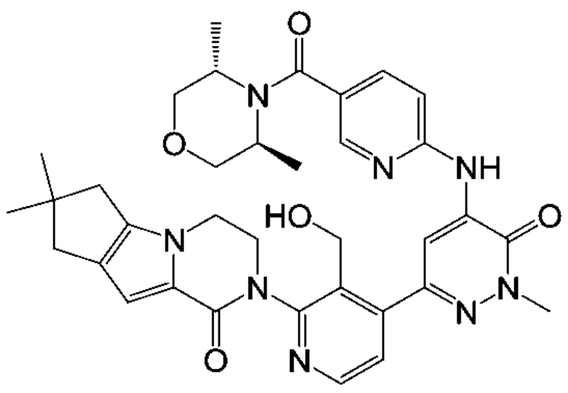
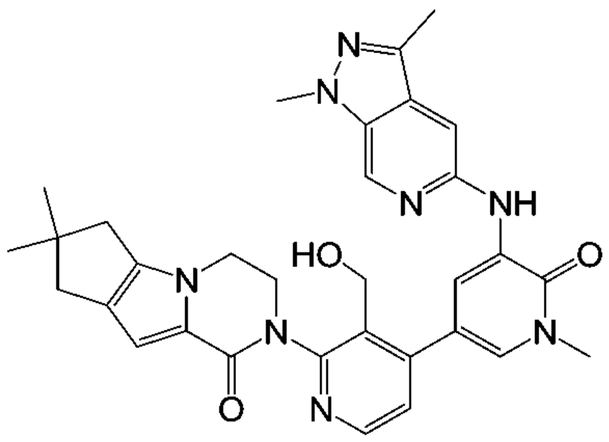
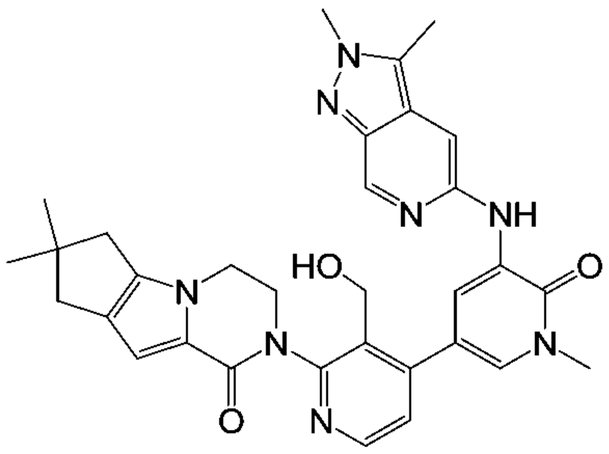
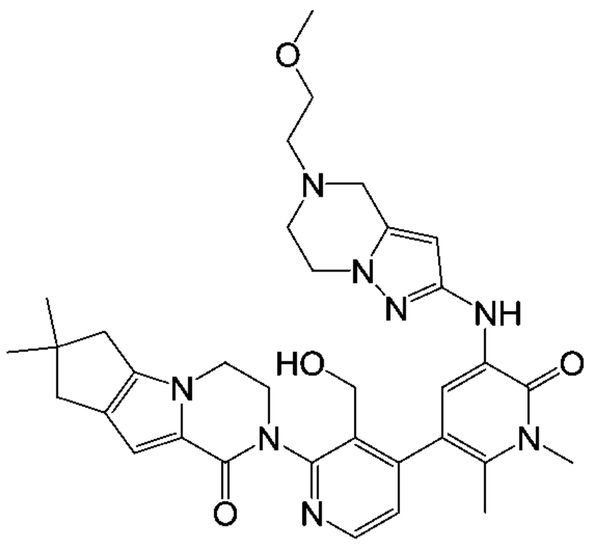
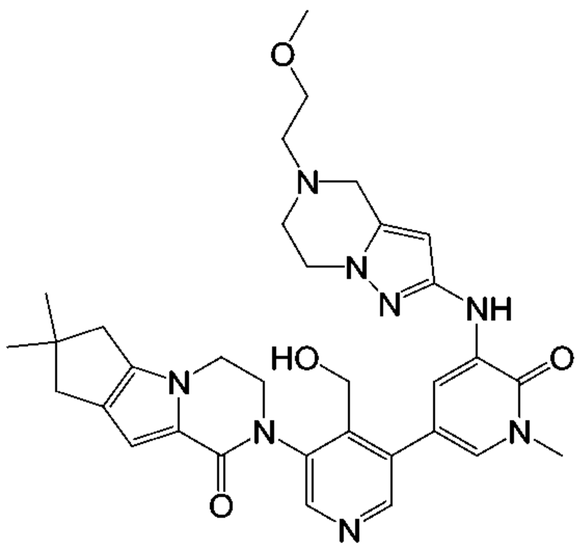
295		3-[4-[5-[(5-乙基異噁唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.134
296		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0193
297		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.14
298		5-[[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]胺基]吡嗪-2-甲腈	0.869
299		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-[(5-苯基異噁唑-3-基)胺基]-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	2.1
300		(R)-2-(3'-(羥基甲基)-5-((5-(1-甲氧基丙-2-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)-7,7-二甲基-2,3,4,6,7,8-六氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	0.024

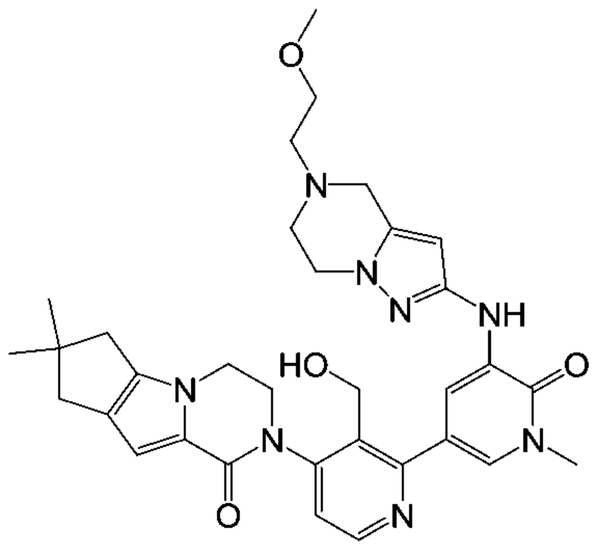
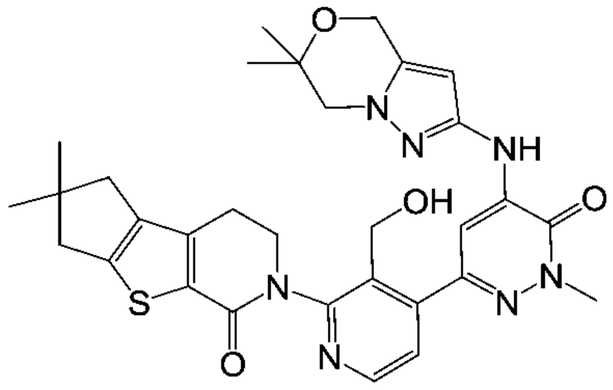
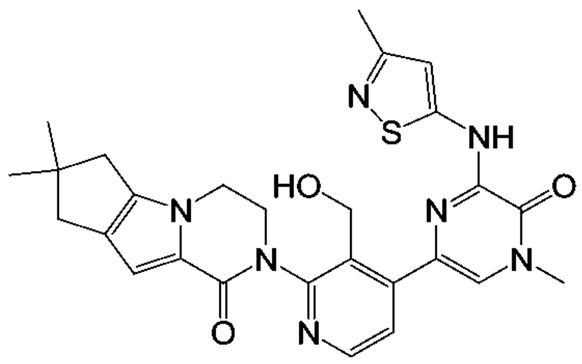
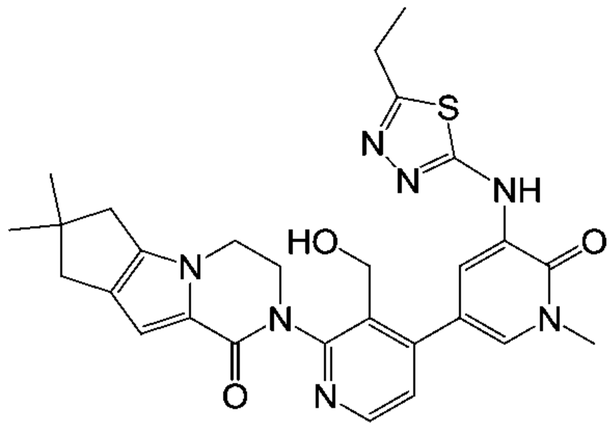
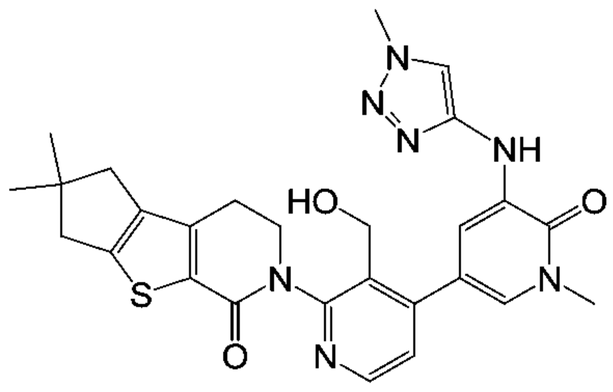
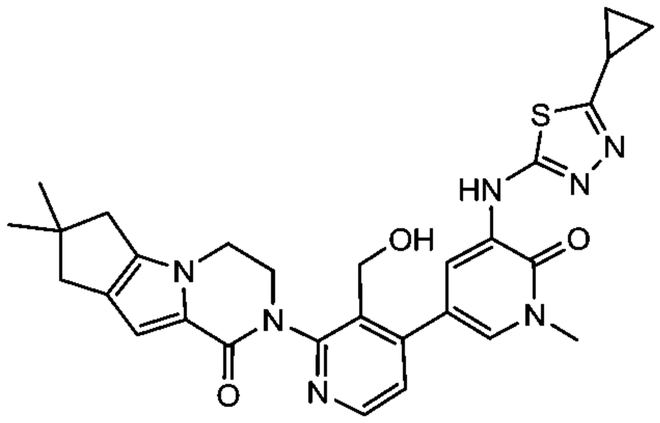
301		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-[[6-(三氟甲基)噠嗪-3-基]胺基]-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	1.3
302		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-甲基-5-[[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]甲基]吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0228
303		(S)-2-(3'-(羥基甲基)-5-((5-(1-甲氧基丙-2-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)-7,7-二甲基-2,3,4,6,7,8-六氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	0.0179
304		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮	0.04
305		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0832

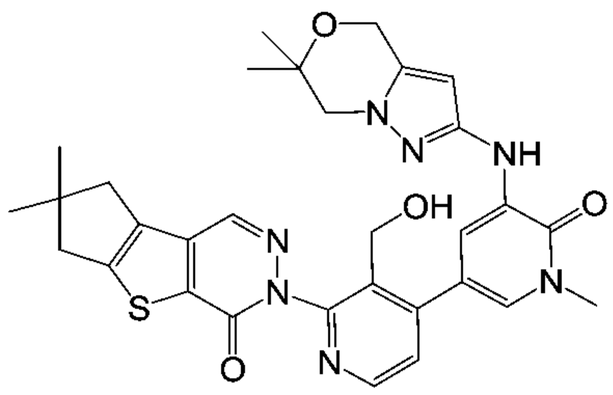
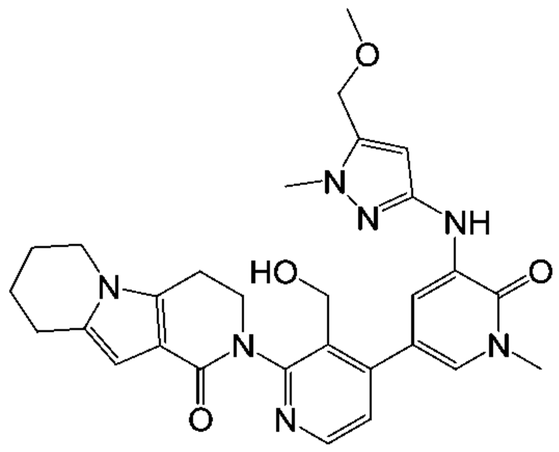
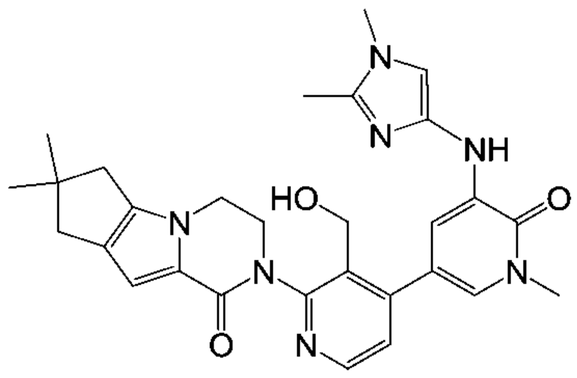
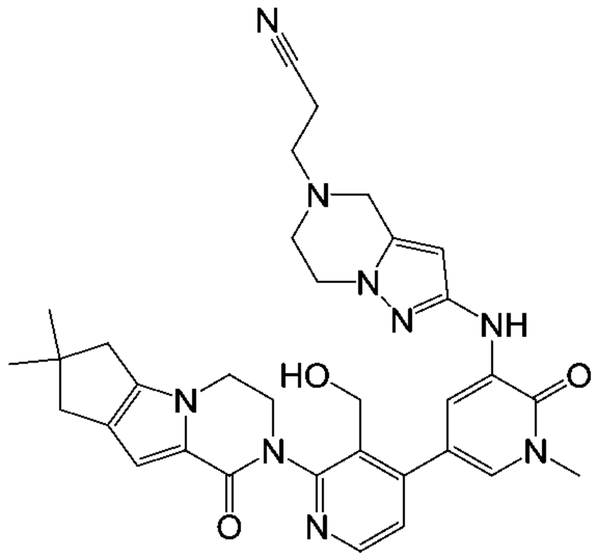
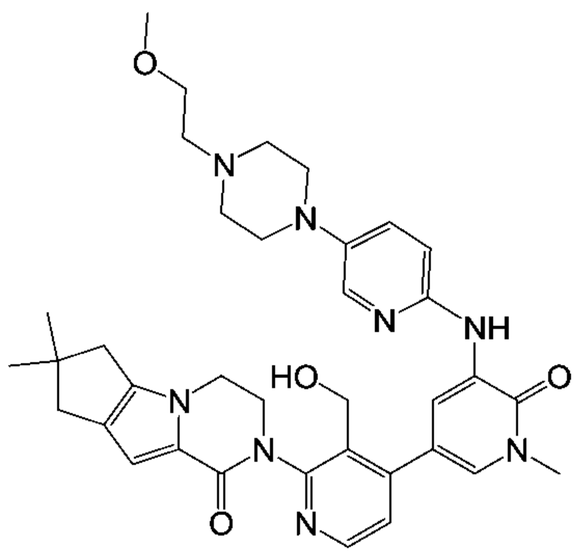
306		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[(6-甲氧基噠嗪-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.602
307		3-[4-[6-[(1,3-二甲基吲唑-5-基)胺基]-4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	
308		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮	0.0546
309		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(3-甲氧基丙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0398
310		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基異噻唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.119
311		3-[4-[5-[(5-環丙基異噁唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.158

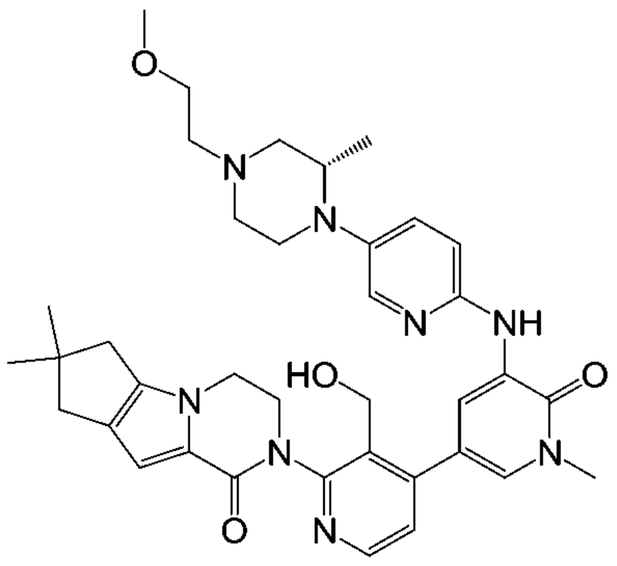
312		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	5.6
313		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6-側氧基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0191
314		3-[4-[5-[[5-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0446
315		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-甲基-5-(吡咯啶-1-羰基)吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.015
316		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(甲氧基甲基)-1-甲基-吡唑-3-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0202
317		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6-側氧基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮	0.0586

318		(R)-2-(5-((4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基)-3'-(羥基甲基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)-7,7-二甲基-2,3,4,6,7,8-六氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	0.108
319		(S)-2-(5-((4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基)-3'-(羥基甲基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)-7,7-二甲基-2,3,4,6,7,8-六氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮	0.0167
320		3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0468
321		3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-噠嗪-3-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.112
322		2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮	0.0796
323		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]	0.279

		吡嗪-4-酮	
324		3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-噠嗪-3-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0858
325		3-[4-[5-[(1,3-二甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	1.4
326		3-[4-[5-[(2,3-二甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	1.4
327		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1,2-二甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	2.2
328		3-[4-(羥基甲基)-5-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0124

329		3-[3-(羥基甲基)-2-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-4-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.11
330		3-[4-[5-[(6,6-二甲基-4,7-二氫吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-噠嗪-3-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮	0.235
331		3-[3-(羥基甲基)-4-[4-甲基-6-[(3-甲基異噻唑-5-基)胺基]-5-側氧基-吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	
332		3-[4-[5-[(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0919
333		3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(1-甲基三唑-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮	0.209
334		3-[4-[5-[(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.193

335		3-[4-[5-[(6,6-二甲基-4,7-二氫吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮	0.0528
336		2-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(甲氧基甲基)-1-甲基-吡唑-3-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮	0.33
337		3-[4-[5-[(1,2-二甲基咪唑-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.613
338		3-[2-[[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]胺基]-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]丙腈	0.0178
339		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0535

340		3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮	0.0207

式I化合物之投與

本發明之化合物可藉由適合於待治療病狀之任何途徑投與。適合途徑包括經口、非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內及硬膜外)、經皮、經直腸、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、陰道、腹膜內、肺內及鼻內。對於局部免疫抑制治療，化合物可藉由損害內投藥來投與，包括灌注或以其他方式使移植物與抑制劑在移植之前接觸。應瞭解較佳途徑可隨例如接受者之病狀而變。在化合物經口投與的情況下，其可用醫藥學上可接受之載劑或賦形劑調配為丸劑、膠囊、錠劑等。在化合物非經腸投與之情況下，其可用醫藥學上可接受之非經腸媒劑調配且調配成可注射之單位劑型，如下所詳述。

治療人類患者之劑量可在約10 mg至約1000 mg式I化合物之範圍內。典型劑量可為約100 mg至約300 mg化合物。劑量可一天投與一次(QID)，每天兩次(BID)，或更頻繁，視藥物動力學及藥效性質而定，包括特定化合物之吸收、分佈、代謝及排泄。另外，毒性因素可影響劑量及投藥方案。當經口投與時，丸劑、膠囊或錠劑可每日或更不經常地服用，歷時指定時間段。方案可重複多個治療循環。

式I化合物之治療方法

本發明之式I化合物可用於治療罹患由與Btk激酶相關聯之異常細

胞生長、功能或行為引起之疾病或病症(諸如免疫病症、心血管疾病、病毒感染、發炎、代謝/內分泌病症或神經病症)的人類或動物患者，因此該人類或動物患者可藉由包含向其投與如上定義之本發明化合物的方法治療。罹患癌症之人類或動物患者亦可藉由包含向其投與如上定義之本發明化合物的方法治療。從而患者之病狀可好轉或改善。

式I化合物可用於活體外、原位及活體內診斷或治療哺乳動物細胞、生物體或相關病理學病狀，諸如全身性及局部發炎、免疫-發炎疾病，諸如類風濕性關節炎、免疫抑制、器官移植排斥反應、過敏症、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮炎、哮喘、全身性紅斑狼瘡、休格連氏症候群(Sjögren's Syndrome)、多發性硬化、硬皮病/系統性硬化、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、抗嗜中性白血球細胞質抗體(ANCA)血管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癬，且可用於一般關節保護作用。

本發明之方法亦包括治療諸如以下之疾病：關節炎疾病，諸如類風濕性關節炎、單關節之關節炎、骨關節炎、痛風性關節炎、脊椎炎；白塞病(Behcet disease)；敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症(gram negative sepsis)、革蘭氏陽性敗血症(gram positive sepsis)及中毒性休克症候群；敗血病、外傷或出血繼發性多器官損傷症候群；眼科病症，諸如過敏性結膜炎、春季結膜炎、葡萄膜炎及甲狀腺相關眼病；嗜伊紅白血球肉芽腫；肺或呼吸病症，諸如哮喘、慢性支氣管炎、過敏性鼻炎、ARDS、慢性肺發炎疾病(例如慢性阻塞性肺病)、矽肺、肺結節病、胸膜炎、肺泡炎、血管炎、肺氣

腫、肺炎、支氣管擴張及肺型氧中毒；心肌、腦或四肢之再灌注損傷；纖維化，諸如囊性纖維化；瘢痕瘤形成或瘢痕組織形成；動脈粥樣硬化；自體免疫疾病，諸如全身性紅斑狼瘡(SLE)、自體免疫甲狀腺炎、多發性硬化、某種形式糖尿病及瑞諾氏症候群(Reynaud's syndrome)；及移植排斥病症，諸如GVHD及同種異體移植排斥反應；慢性絲球體腎炎；發炎性腸病，諸如慢性發炎性腸病(CIBD)、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及壞死性小腸結腸炎；發炎性皮膚病，諸如接觸性皮炎、異位性皮炎、牛皮癬或蕁麻疹；由感染引起之發熱及肌痛；中樞或周圍神經系統發炎病症，諸如腦膜炎、腦炎及由輕微外傷引起之腦或脊髓損傷；休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；涉及白血球滲出之疾病；酒精性肝炎；細菌性肺炎；抗原-抗體複合物介導之疾病；低血容性休克；I型糖尿病；急性及遲發型過敏；由白血球惡液質及轉移引起之疾病病況；熱損傷；顆粒性白血球輸血相關之症候群；及細胞因子誘發之毒性。

本發明之方法亦包括治療選自以下之癌症：乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食管癌、喉癌、神經膠母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃癌、皮膚癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮樣癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺瘤、胰臟癌、腺癌、甲狀腺癌、卵泡癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝及膽道癌、腎癌、胰臟癌、脊髓病症、淋巴瘤、毛細胞癌、頰間隙癌、鼻咽癌、咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、小腸癌、結腸-直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦及中樞神經系統癌、霍奇金氏癌、白血病、支氣管癌、甲狀腺

癌、肝及肝內膽管癌、肝細胞癌、胃癌、神經膠質瘤/神經膠母細胞瘤、子宮內膜癌、黑色素瘤、腎及腎盂癌、膀胱癌、子宮體癌、子宮頸癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、骨髓性白血病、口腔及咽癌、非霍奇金氏淋巴瘤、黑色素瘤及絨毛狀結腸腺瘤。

本發明之方法可用於治療正在或可經受再灌注損傷(亦即由組織或器官遭遇一段時期缺血，接著再灌注之情況所引起之損傷)之個體。術語「缺血」係指由動脈血流入阻塞所引起之局部組織貧血。暫時缺血，接著再灌注特有地引起嗜中性白血球活化，及經由受影響區域中之血管內皮遷移。活化之嗜中性白血球累積又會引起活性氧代謝物產生，其破壞所涉及之組織或器官之組分。此「再灌注損傷」現象通常與諸如血管中風(包括整體缺血及局灶性缺血)、出血性休克、心肌缺血或梗塞、器官移植及腦血管痙攣之病狀相關聯。舉例說明，再灌注損傷在心臟繞道程序結束時或當心臟在被阻止接收血液後開始再灌注時在心跳驟停期間存在。預計Btk活性之抑制可引起該等情況下再灌注損傷之量降低。

醫藥調配物

為使用本發明之化合物治療性治療包括人類之哺乳動物，通常根據標準醫藥規範調配為醫藥組合物。根據本發明之此態樣，提供一種包含本發明化合物與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑締合之醫藥組合物。

典型調配物藉由將本發明化合物與載劑、稀釋劑或賦形劑混合來製備。適合之載劑、稀釋劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知且包

括諸如碳水化合物、蠟、水溶性及/或遇水膨脹之聚合物、親水性或疏水性物質、明膠、油類、溶劑、水及其類似物之物質。所用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將視應用本發明化合物之方式及目的而定。溶劑一般基於熟習此項技術者識別為投與哺乳動物安全之溶劑(GRAS)選擇。一般而言，安全溶劑為無毒水性溶劑，諸如水及可溶或可混溶於水中之其他無毒溶劑。適合之水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、助滑劑、處理助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及其他已知提供藥物(亦即本發明之化合物或其醫藥組合物)之精緻呈現形式或有助於製造醫藥產品(亦即藥劑)的添加劑。

調配物可使用習知溶解及混合程序製備。舉例而言，在一或多種上述賦形劑存在下原料藥(亦即本發明之化合物或化合物之穩定形式(例如與環糊精衍生物或其他已知之複合劑複合))溶於適合溶劑中。本發明之化合物通常調配成提供容易控制之藥物劑量且能夠使患者對處方方案具有順應性之醫藥劑型。

應用之醫藥組合物(或調配物)可以多種方式包裝，視用於投與藥物之方法而定。一般而言，用於分配之物品包括其中以適當形式存放醫藥調配物之容器。適合容器為熟習此項技術者所熟知且包括諸如瓶子(塑膠及玻璃)、藥囊、安瓿、塑膠袋、金屬缸及其類似物之材料。容器亦可包括預防不慎接近包裝內含物之防干擾系統。另外，容器上面存放有描述容器內含物之標籤。該標籤亦可包括適當警告。

本發明化合物之醫藥調配物可針對各種投藥途徑及類型製備。舉例而言，具有所需純度之式I化合物可視情況與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑或穩定劑(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980)第16版, Osol, A.編輯)混合，呈凍乾調配物、磨碎粉末或水溶液形式。調配可藉由在周圍溫度下在適當pH值下及在所需純度下與生理學上可接受之載劑(亦即在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合來進行。調配物之pH值主要視特定用途及化合物之濃度而定，但可在約3至約8之範圍內。一適合實施例為在pH 5下在乙酸鹽緩衝液中調配。

化合物通常可以固體組合物、凍乾調配物或水溶液形式儲存。

本發明之醫藥組合物將以符合優良醫療實踐(亦即量、濃度、時程、過程、媒劑及投藥途徑)之方式調配、給藥及投與。在此背景下所考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑遞送位點、投藥方法、投藥時程及開業醫師已知之其他因素。待投與之化合物之「治療有效量」取決於該等考慮因素，且為改善或治療過度增生性病症所需之最低量。

作為一般命題建議，非經腸投與之抑制劑的初始醫藥有效量每劑量將在約0.01-100 mg/kg (亦即每日每公斤患者體重約0.1至20 mg)範圍內，其中所用化合物之典型初始範圍為每天0.3至15 mg/kg。

可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苯甲烴銨、氯化苄乙氧銨；苯

酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。活性醫藥成分亦可包埋於例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合所製備之微膠囊(分別例如羥甲基纖維素或明膠-微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)、膠體藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或巨乳液中。該等技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences第16版, Osol, A.編輯(1980)中。

可製備式I化合物之持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有式I化合物之固體疏水性聚合物之半滲透性基質，該等基質呈成形物品形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(US 3773919)、L-麩胺酸與γ-乙基-L-麩胺酸酯之共聚物、不可降解之乙烯乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物，諸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮脯利特(leuprolide acetate)構成之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。

調配物包括適於本文所詳述之投藥途徑之調配物。調配物宜以

單位劑型呈現且可藉由製藥技術中所熟知之任何方法製備。技術及調配一般見於*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA)中。該等方法包括使活性成分與包含一或多種輔助成分之載劑締合的步驟。一般而言，調配物藉由均一且密切地使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載體或兩者締合，接著必要時使產物成形來製備。

適於經口投與之式I化合物之調配物可製備為個別單元，諸如丸劑、膠囊、扁囊劑或錠劑，各含有預定量之式I化合物。壓縮錠劑可藉由在適合機器中壓縮呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合之活性成分來製備。模製錠劑可藉由在適合機器中模製粉末狀活性成分用惰性液體稀釋劑潤濕之混合物來製備。錠劑可視情況塗佈或刻痕且視情況經調配，以提供活性成分自其緩慢或控制釋放。可製備錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散性散劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊(例如明膠膠囊)、糖漿或酏劑用於經口使用。意欲經口使用之式I化合物之調配物可根據製造醫藥組合物之技術中已知之任何方法來製備，且該等組合物可含有一或多種包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑之試劑，以提供適口製劑。含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合的錠劑可接受。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可無包衣或可藉由已知之技術(包括微囊化)塗佈以延遲在腸胃道中崩解及吸

附，從而提供更長時間之持續作用。舉例而言，可採用時間延遲物質，諸如單獨或與蠟一起之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

為治療眼睛或其他外部組織，例如口及皮膚，調配物較佳以含有例如0.075% w/w至20% w/w之量之活性成分的局部軟膏或乳膏形式塗覆。當以軟膏調配時，活性成分可與石蠟族或水可混溶之軟膏基質一起採用。或者，活性成分可與水包油乳膏基質一起調配於乳膏中。需要時，乳膏基質之水相可包括多元醇，亦即具有兩個或兩個以上羥基之醇，諸如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部調配物可按需要包括增強活性成分吸收或穿透皮膚或其他患病區域之化合物。該等皮膚穿透增強劑之實例包括二甲亞碸及相關類似物。本發明之乳液之油相可由已知之成分以已知之方式構成。雖然該相可僅包含乳化劑，但希望其包含至少一種乳化劑與油脂或油或油脂與油兩者之混合物。親水性乳化劑較佳與用作穩定劑之親脂性乳化劑一起包括。亦較佳包括油與油脂。總之，有或無穩定劑之乳化劑組成所謂乳化蠟，且蠟與油及油脂一起組成所謂乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物之油性分散相。適用於本發明調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括Tween® 60、Span® 80、十六醇十八醇、苯甲醇、十四烷醇、單硬脂酸甘油酯及十二烷基硫酸鈉。

式I化合物之水性懸浮液含有活性物質與適於製造水性懸浮液之賦形劑混合。該等賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲纖維素、普維酮(povidone)、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯膠，及分散或潤濕劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚

氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基十六醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯之縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種調味劑及一或多種甜味劑(諸如蔗糖或糖精)。

式I化合物之醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知之技術使用上文已提及之彼等適合分散或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於1,3-丁二醇中之溶液或製備為凍乾粉末。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌非揮發性油可習用作溶劑或懸浮介質。為此，可採用任何溫和非揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，在注射劑之製備中亦可使用脂肪酸，諸如油酸。

可與運載物質組合產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之主體及特定投藥模式而變化。舉例而言，意欲經口投與人類之延時釋放調配物可含有約1至1000 mg活性物質與可在總組合物之約5至約95% (重量:重量)範圍內變化之適當及合宜量的運載物質調和。醫藥組合物可經製備以提供易於量測之量供投藥。舉例而言，意欲靜脈內輸注之水溶液每毫升溶液可含有約3至500 μg活性成分，以使以約30毫升/小時之速率輸注適合體積。

適於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等

張的溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

適於局部投與眼睛之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合載劑、尤其活性成分之水性溶劑中。活性成分較佳以約0.5% w/w至20% w/w，例如約0.5% w/w至10% w/w，例如約1.5% w/w之濃度存在於該等調配物中。

適於局部投與口中之調配物包括包含活性成分於調味基質(通常蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)中之口含錠；包含活性成分於惰性基質(諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)中之片劑；及包含活性成分於適合液體載劑中之嗽口水。

用於直腸投與之調配物可呈具有包含例如可可脂或水楊酸酯之適合基質之栓劑形式呈現。

適於肺內或經鼻投與之調配物具有例如在0.1至500微米範圍內的粒徑(包括在0.1與500微米之間的範圍內之粒徑，增量為微米級，諸如0.5、1、30微米、35微米等)，其藉由經鼻部通道快速吸入或藉由經口腔吸入以達到肺泡囊來投與。適合調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適於氣溶膠或乾粉投與之調配物可根據習知方法製備且可與其他治療劑(諸如迄今用於治療或預防如下所述之病症的化合物)一起遞送。

適於陰道投與之調配物可呈除活性成分之外還含有諸如如此項技術中已知適當之載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物形式呈現。

調配物可包裝在單位劑量或多劑量容器中，例如密封安瓿及小瓶，且可儲存在冷凍乾燥(凍乾)條件下，對於臨使用前注射僅需要添

加無菌液體載劑，例如水。即時注射溶液及懸浮液自先前描述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。較佳單位劑量調配物為含有如上文所述之日劑量或單位日亞劑量或其適當分數之活性成分的調配物。

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

組合療法

式I化合物可單獨採用或與用於治療本文所述之疾病或病症(諸如發炎或過度增生性病症(例如癌症))的其他治療劑組合採用。在某些實施例中，式I化合物與具有消炎或抗過度增生性或適用於治療發炎、免疫反應病症或過度增生性病症(例如癌症)之另外第二治療化合物組合於醫藥組合調配物中，或作為組合療法組合於給藥方案中。另外治療劑可為消炎劑、免疫調節劑、化學治療劑、細胞凋亡增強劑、神經營養因子、用於治療心血管疾病之藥劑、用於治療肝病之藥劑、抗病毒劑、用於治療血液病症之藥劑、用於治療糖尿病之藥劑及用於治療免疫缺陷病症之藥劑。第二治療劑可為NSAID消炎劑。第二治療劑可為化學治療劑。醫藥組合調配物或給藥方案之第二化合物較佳具有與式I化合物互補之活性，使得兩者彼此不會不利地影響。該等化合物適合以有效達成預定目標之量組合存在。在一個實施例中，本發明之組合物包含式I化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽與諸如NSAID之治療劑組合。

組合療法可作為同時或連續方案投與。當連續投與時，組合可以兩次或兩次以上投藥投與。組合投與包括使用各別調配物或單一醫藥調配物共投與，及以任一次序連續投與，其中兩種(或所有)活性劑同時發揮其生物活性時較佳存在一段時間。

以上共投與之藥劑之任一者的適合劑量為目前所用之劑量，且可因新鑑別之藥劑與其他治療劑或治療之組合作用(協同作用)而降低。

組合療法可提供「協同作用」且證明「協同的」，亦即當一起使用之活性成分大於由分別使用該等化合物產生之作用總和時所實現的作用。協同效應可在活性成分如下時獲得：(1)共調配於組合之單位劑量調配物中且同時投與或遞送；(2)作為各別調配物交替或同時遞送；或(3)藉由一些其他方案。當以交替療法遞送時，可在化合物例如藉由在各別注射器中不同注射、各別丸劑或膠囊或各別輸液連續投與或遞送時獲得協同效應。一般而言，在交替療法期間，有效劑量之各活性成分相繼(亦即連續)投與，而在組合療法中，有效劑量之兩種或兩種以上活性成分一起投與。

在療法之一特定實施例中，式I化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥可與其他治療劑、激素或抗體藥劑(諸如本文所述者)組合，以及與手術療法及放射療法組合。因此，根據本發明之組合療法包含投與至少一種式I化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽或前藥，及使用至少一種其他癌症治療方法。將選擇式I化合物及另一(其他)醫藥活性治療劑之量以及投與之相對時機，以實現所

需組合治療作用。

式I化合物之代謝物

本文所述之式I之活體內代謝產物亦在本發明之範疇內。該等產物可由例如所投化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺、酯化、去酯化、酶裂解及其類似作用產生。因此，本發明包括式I化合物之代謝物，包括藉由包含以下之方法產生之化合物：使本發明之化合物與哺乳動物接觸一段足以產生其代謝產物之時間。

代謝產物通常藉由以下來鑑別：製備放射性同位素標記(例如^{14}C或^{3}H)之本發明化合物，以可偵測劑量(例如大於約0.5 mg/kg)將其非經腸投與動物，諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴或人，允許足夠代謝發生之時間(通常約30秒至30小時)，及將其轉變產物自尿、血液或其他生物樣品分離。此等產物容易分離，因為其經標記(其他藉由使用能夠結合殘存於代謝物中之抗原決定基的抗體而分離)。代謝物結構以習知方式，例如藉由MS、LC/MS或NMR分析確定。一般而言，代謝物之分析用與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同之方法進行。代謝產物只要未在活體內另外發現，則其可用於診斷分析本發明化合物之治療劑量。

製品

在本發明之另一個實施例中，提供含有適用於治療上述疾病及病症之物質的製品或「套組」。在一個實施例中，套組包含含有式I化合物或其立體異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物或醫藥學上可接受之鹽的容器。套組可進一步包含在容器上或與其相聯之標籤或藥品說明書。術語「藥品說明書」用以指照例包括在治療產品之商業包

裝內的說明書，其含有有關關於使用該等治療產品之適應症、用法、劑量、投藥、禁忌症及/或警告的資訊。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、泡殼包裝等。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。容器可裝有有效治療病狀之式I化合物或其調配物且可具有無菌進入孔(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為式I化合物。標籤或藥品說明書指示組合物用於治療所選病狀，諸如癌症。另外，標籤或藥品說明書可指示待治療之患者為具有諸如過度增生性病症、神經退化、心臟肥大、疼痛、偏頭痛或神經外傷疾病或事件之病症者。在一個實施例中，標籤或藥品說明書指示包含式I化合物之組合物可用於治療由異常細胞生長引起之病症。標籤或藥品說明書亦可指示組合物可用於治療其他病症。或者或另外，製品可進一步包含第二容器，該第二容器包含醫藥學上可接受之緩衝劑，諸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者之觀點需要之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

套組可進一步包含關於投與式I化合物及第二醫藥調配物(若存在)之指導。舉例而言，若套組包含含有式I化合物之第一組合物及第二醫藥調配物，則套組可進一步包含關於同時、連續或各別投與第一及第二醫藥組合物至有需要之患者的指導。

在另一個實施例中，套組適合於遞送式I化合物之固體口服形式，諸如錠劑或膠囊。此類套組較佳包括多個單位劑量。該等套組可包括具有以預定使用次序取向之劑量的卡片。此類套組之一個實例為

「泡殼包裝」。泡殼包裝為包裝工業中所熟知且廣泛用於包裝醫藥單位劑型。需要時，可提供記憶輔助工具，例如呈數目、字母或其他記號之形式或具有日曆插入物，表示在可投與劑量之治療時程中之天數。

根據一個實施例，套組可包含(a)其中含有式I化合物之第一容器；及視情況存在之(b)其中含有第二醫藥調配物之第二容器，其中第二醫藥調配物包含具有抗過度增生活性之第二化合物。或者或另外，套組可進一步包含第三容器，該第三容器包含醫藥學上可接受之緩衝劑，諸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者之觀點需要之其他物質，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

在套組包含式I組合物及第二治療劑之某些其他實施例中，套組可包含用於含有各別組合物之容器，諸如分割瓶或分隔箔包裝，然而各別組合物亦可含於單個未分割容器內。通常，套組包含關於投與各別組分之指導。套組形式在各別組分較佳以不同劑型(例如經口及非經腸)投與，以不同給藥時間間隔投與時或在開處方之醫師需要滴定組分之個別組分時尤其有利。

式I化合物之製備

式I化合物可藉由包括類似於化學技術中所熟知之製程的合成途徑，尤其按照本文中所含之描述及以下中所述之關於其他雜環之合成途徑合成：Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, 編輯Katritzky及Rees, Elsevier, 1997, 例如第3卷；Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985)；Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958)；

Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990)，每一者均以引用的方式明確併入本文中。起始物質一般可獲自商業來源，諸如Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI)，或使用熟習此項技術者熟知之方法容易製備，例如藉由Louis F. Fieser及Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 第1-23卷，Wiley, N.Y. (1967-2006版)或*Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl.編輯 Springer-Verlag, Berlin(包括增刊(亦可經由Beilstein線上資料庫獲得))中一般描述之方法製備。

適用於合成式I化合物之合成化學轉化及保護基方法(保護及脫除保護基)以及需要之試劑及中間物為此項技術中已知且包括例如以下中所述者：R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；T. W. Greene及P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版，John Wiley and Sons (1999)；及L. Paquette編輯，Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本。

式I化合物可單個製備或製備為包含至少2種，例如5至1,000種化合物或10至100種化合物之化合物庫。式I化合物之庫可藉由組合『分開及混合』方法或藉由使用溶液相或固相化學之多個平行合成，藉由熟習此項技術者已知之程序製備。因此，根據本發明之又一個態樣，提供一個包含至少2種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的化合物庫。

圖及實例提供用於製備式I化合物之例示性方法。熟習此項技術者將瞭解其他合成途徑可用於合成式I化合物。雖然圖及實例中描繪及討論特定起始物質及試劑，但其他起始物質及試劑可容易地取代以提供多種衍生物及/或反應條件。另外，藉由所述方法製備之許多例

示性化合物可按照本發明，使用熟習此項技術者熟知之習知化學進一步改質。

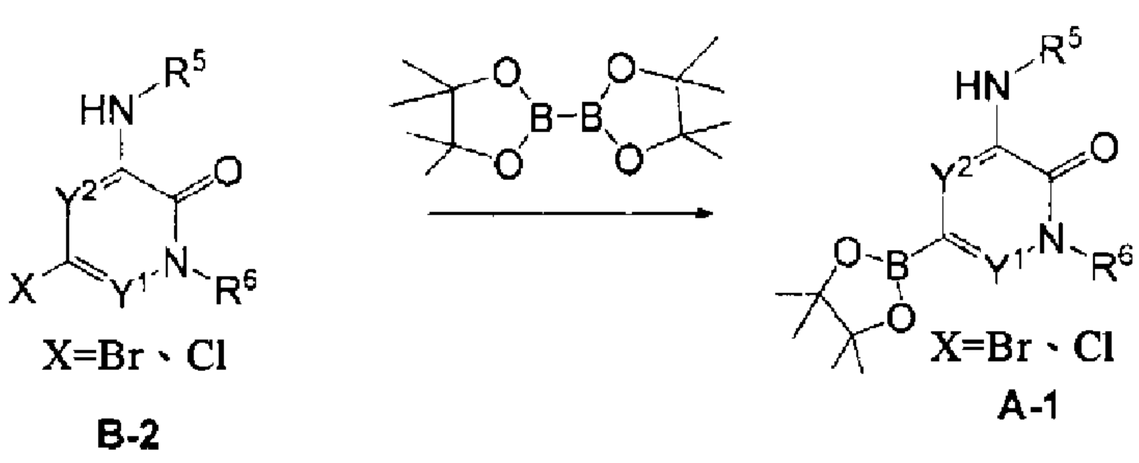
在製備式I化合物時，可能需要保護中間物之偏遠官能基(例如一級或二級胺)。對該保護之需要將視偏遠官能基之性質及製備方法之條件而變化。適合胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧羰基(BOC)、苯甲氧羰基(CBz)及9-芴基亞甲基氧基羰基(Fmoc)。熟習此項技術者容易確定對該保護之需要。關於保護基及其使用之一般描述，參見T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

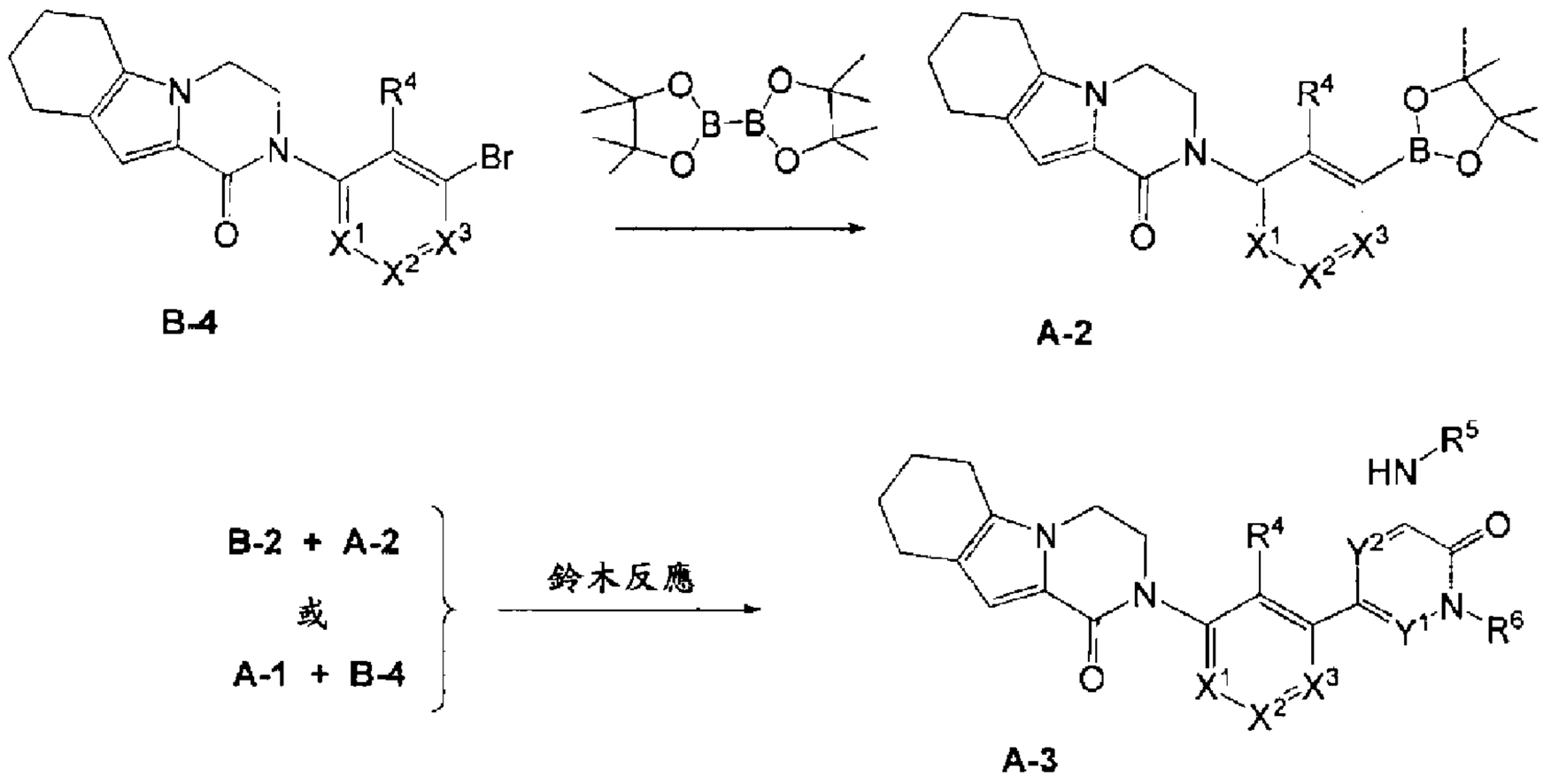
適用於製備式I化合物之實驗程序、中間物及試劑可見於US第13/102720號，「PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE」，2011年5月6日申請，其以全文引用的方式併入本文中。

圖1-24描述式I化合物**101-124**之例示性實施例之合成(在實例101-124中更充分描述)，且可用於製備其他式I化合物。

一般製備程序

一般程序：鈴木偶合(Suzuki Coupling)





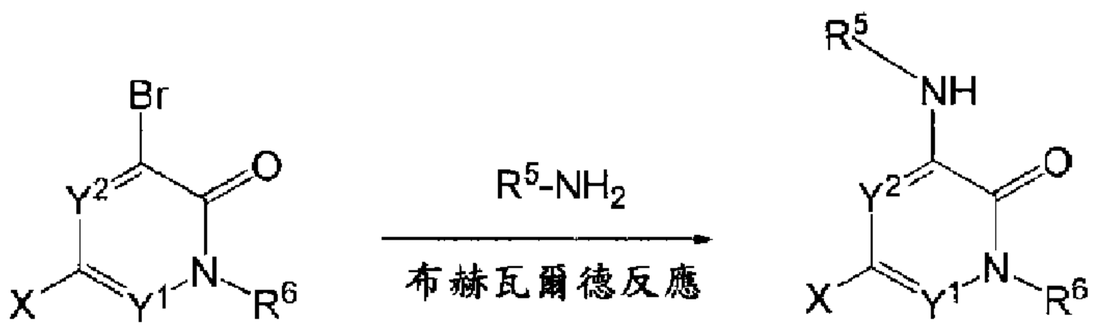
鈴木類型偶合反應可用於形成連接式I化合物及中間物(諸如**A-3**)之環的碳-碳鍵(Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63:419-422；Miyaura及Suzuki (1979) Chem. Reviews 95(7):2457-2483；Suzuki (1999) J. Organometal. Chem. 576:147-168)。鈴木偶合為鈀介導之雜芳基鹵化物(諸如**B-2**或**B-4**)與硼酸(諸如**A-1**或**A-2**)之相互偶合反應。舉例而言，**B-2**可與約1.5當量4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼烷)組合，且溶於約3當量1M碳酸鈉水溶液及同等體積乙腈中。添加催化量或更多量之低價鈀試劑，諸如二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)。在一些情況下，乙酸鉀用於替代碳酸鈉，以調節水層之pH值。反應物接著在微波反應器(Biotage AB, Uppsala, Sweden)中在壓力下加熱至約140-150℃，保持10至30分鐘。內含物用乙酸乙酯或另一有機溶劑萃取。蒸發有機層後，硼酸酯**A-1**可在二氧化矽上或藉由逆相HPLC純化。取代基如所定義，或為其經保護形式或前驅體。同樣，溴化物中間物**B-4**可硼酸酯化，得到**A-2**。

B-2與**A-2**或**A-1**與**B-4**之鈴木偶合得到式I化合物或中間物**A-3**。硼酸酯(或硼酸)(1.5當量)**A-1**或**A-2**及鈀催化劑(諸如氯化雙(三苯基

膦)鈀(II) (0.05 當量))添加至鹵基中間物(1當量) **B-2**或**B-4**於乙腈及1 M碳酸鈉水溶液(與乙腈同等體積)中之混合物中。反應混合物在微波中加熱至約150℃，保持約15分鐘。LC/MS指示反應何時結束。水添加至混合物中，且沈澱產物過濾並藉由HPLC來純化，得到產物**A-3**。取代基$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{4'}$可為如所定義之R^1、R^2、R^4或其經保護形式或前驅體。

在鈴木偶合步驟期間可使用多種鈀催化劑。各種低價Pd(II)及Pd(0)催化劑可用於鈴木偶合反應中，包括$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(t\text{-}Bu)_3$、$PdCl_2$ dppf CH_2Cl_2、$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(OAc)/PPh_3$、$Cl_2Pd[(Pet_3)]_2$、$Pd(DIPHOS)_2$、$Cl_2Pd(Bipy)$、$[PdCl(Ph_2PCH_2PPh_2)]_2$、$Cl_2Pd[P(鄰甲苯基)_3]_2$、$Pd_2(dba)_3/P(鄰甲苯基)_3$、$Pd_2(dba)/P(呋喃基)_3$、$Cl_2Pd[P(呋喃基)_3]_2$、$Cl_2Pd(PMePh_2)_2$、$Cl_2Pd[P(4\text{-}F\text{-}Ph)_3]_2$、$Cl_2Pd[P(C_6F_6)_3]_2$、$Cl_2Pd[P(2\text{-}COOH\text{-}Ph)(Ph)_2]_2$、$Cl_2Pd[P(4\text{-}COOH\text{-}Ph)(Ph)_2]_2$及囊封催化劑Pd EnCat™ 30、Pd EnCat™ TPP30及Pd(II)EnCat™ BINAP30 (US 2004/0254066)。

一般程序：布赫瓦爾德反應(Buchwald reaction)



X=Br、Cl

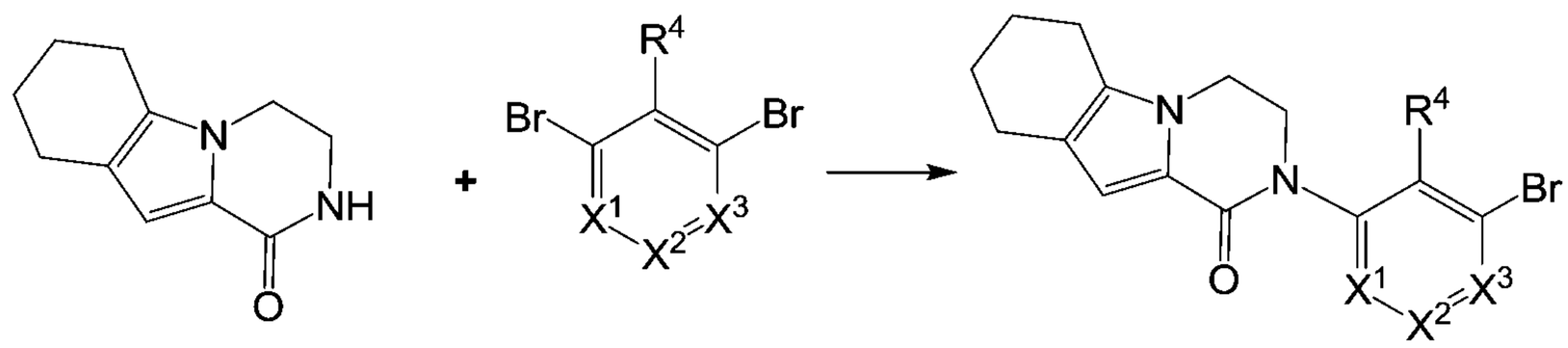
B-1

X=Br、Cl

B-2

布赫瓦爾德反應可用於胺化6-溴基中間物**B-1** (Wolf及Buchwald

(2004) Org. Synth Coll. Vol. 10:423；Paul等人(1994) Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969-5970)。向鹵基中間物**B-1**於DMF中之溶液添加適當胺R^5-NH_2 (200 mol %)、Cs_2CO_3 (50 mol%)、$Pd_2(dba)_3$ (5 mol%)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(Xantphos，CAS登記號161265-03-8，10 mol%)。反應物在微波反應器(Biotage AB, Uppsala, Sweden)中在壓力下加熱至約110℃，保持約30分鐘。所得溶液真空濃縮，得到**B-2**。其他鈀催化劑及膦配位體可用。



101e **B-3** **B-4**

N-雜芳基醯胺中間物**B-4**亦可在布赫瓦爾德條件下用環醯胺中間物(R^7)，諸如3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**101e**及雜芳基二溴化物**B-3**製備

分離方法

在製備式I化合物之方法中，宜將反應產物互相分離及/或與起始物質分離。各步驟或系列步驟之所需產物藉由此項技術中常見之技術分離及/或純化至所需均一度。通常該等分離法包含多相萃取、自溶劑或溶劑混合物結晶、蒸餾、昇華或層析。層析法可包括許多方法，包括例如：逆相及正相；尺寸排阻；離子交換；高、中及低壓液相層析方法及裝置；小規模分析型；模擬移動床(SMB)及製備性薄層或厚層層析法，及小規模薄層及急驟層析之技術。

另一類別分離方法包含用選擇性結合或以其他方式使所需產物、未反應之起始物質、反應副產物或其類似物可分離之試劑處理混合物。該等試劑包括吸附劑或吸收劑，諸如活性碳、分子篩、離子交換介質或其類似物。或者，試劑在鹼性物質情況下可為酸，在酸性物質情況下可為鹼，可為結合試劑，諸如抗體、結合蛋白、選擇性螯合劑(諸如冠醚)、液體/液體離子萃取試劑(LIX)或其類似物。適當分離方法之選擇視所涉及物質之性質而定，諸如蒸餾及昇華法之沸點及分子量、層析法之存在或不存在極性官能基、多相萃取法之物質在酸性及鹼性介質中之穩定性，及其類似物。

非對映異構體混合物可基於其物理化學差異，藉由熟習此項技術者熟知之方法，諸如藉由層析法及/或分步結晶法分離成其個別非對映異構體。對映異構體可藉由與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或摩西醯氯(Mosher's acid chloride))反應，將對映異構體混合物轉變成非對映異構體混合物，分離該等非對映異構體且將個別非對映異構體轉變(例如水解)成相應純的對映異構體而分離。此外，一些本發明化合物可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基化合物)且視為本發明之一部分。對映異構體亦可藉由使用對掌性HPLC管柱分離。

實質上不含其立體異構體之單一立體異構體(例如對映異構體)可藉由使用諸如使用光學活性解析試劑形成非對映異構體之方法解析外消旋混合物來獲得(Eliel, E.及Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds,」 John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994；Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本發明之對掌性化合物

之外消旋混合物可藉由任何適合方法分離及單離，包括：(1)與對掌性化合物形成離子性非對映異構鹽且藉由分步結晶或其他方法分離；(2)與對掌性衍生試劑形成非對映異構化合物，分離非對映異構體且轉變成純的立體異構體；及(3)直接在對掌性條件下分離實質上純或增濃的立體異構體。參見「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology,」 Irving W. Wainer編輯，Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

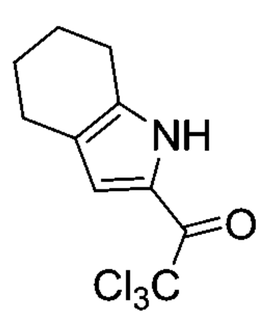
在方法(1)下，非對映異構鹽可藉由對映異構性純的對掌性鹼(諸如馬錢子鹼、奎寧、麻黃素、番木鱉鹼、α-甲基-β-苯乙胺(安非他明(amphetamine))及其類似物)與載有酸官能基(諸如羧酸及磺酸)之不對稱化合物反應而形成。非對映異構鹽可藉由分步結晶或離子層析誘發分離。為分離胺基化合物之光學異構體，添加對掌性羧酸或磺酸(諸如樟腦磺酸、酒石酸、杏仁酸或乳酸)可引起非對映異構鹽形成。

或者，藉由方法(2)，待解析之受質與對掌性化合物之一種對映異構體反應，形成非對映異構體對(E.及Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第322頁)。非對映異構化合物可藉由使不對稱化合物與對映異構性純的對掌性衍生試劑(諸如薄荷基衍生物)反應，接著分離非對映異構體及水解得到純或增濃對映異構體而形成。一種確定光學純度之方法包含製備外消旋混合物之對掌性酯，諸如薄荷基酯，例如在鹼存在下(-)氯甲酸薄荷酯，或摩西酯，乙酸α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯酯(Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165)，及針對兩種滯轉異構對映異構體或非對映異構體之存在，分析^{1}H NMR譜。滯轉異構體化合物之穩定非對映異構

體可藉由正相及逆相層析，根據用於分離滯轉異構萘基-異喹啉之方法分離及分開(WO 96/15111)。藉由方法(3)，兩種對映異構體之外消旋混合物可藉由層析，使用對掌性固定相分離(「Chiral Liquid Chromatography」 (1989) W. J. Lough編輯，Chapman and Hall, New York；Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378)。增濃或純化之對映異構體可藉由用以區別具有不對稱碳原子之其他對掌性分子的方法(諸如旋光性及圓二色性)區別。

實例

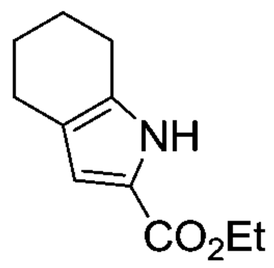
實例101a　2,2,2-三氯-1-(4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-基)乙酮**101a**



101a

裝備有磁性攪拌器、冷凝器及氮氣入口之100-mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入4,5,6,7-四氫-1H-吲哚(3.00 g，24.8 mmol)、三氯乙醯氯(13.5 g，74.4 mmol)及1,2-二氯乙烷(50 mL)。溶液在85℃下攪拌2小時。此後，反應混合物在減壓下濃縮，得到呈黑色半固體狀之2,2,2-三氯-1-(4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-基)乙酮**101a**，產率100% (6.50 g)：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.62 (t, 2H, *J* =6.0 Hz), 2.47 (t, 2H, *J* =6.0 Hz), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 266.0 (M+H)。

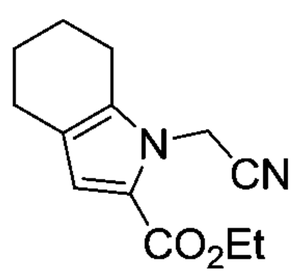
實例101b　4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯**101b**



101b

裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之100-mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**101a** (6.50 g，24.8 mmol)、乙醇鈉(17.0 mg，0.25 mmol)及乙醇(40 mL)。溶液在室溫下攪拌1小時。此後，反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析來純化，得到呈褐色固體狀之4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯**101b**，產率100% (4.80 g)：mp 70-72℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.65 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.56 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 1.85 (m, 4H), 1.28 (t, 3H, *J*=7.2 Hz)；MS (ESI+) *m/z* 194.1 (M+H)。

實例101c　1-(氰基甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯**101c**

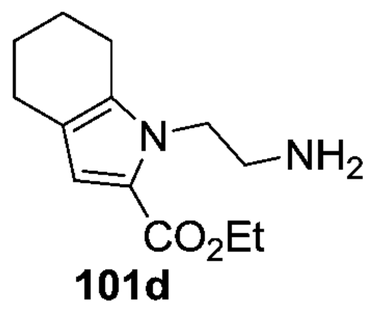


101c

裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之125 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**101b** (5.76 g，29.8 mmol)及DMF (50 mL)。溶液使用冰浴冷卻至0℃。添加NaH (60%於礦物油中之分散液，1.43 g，35.8 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌1小時。此後，添加溴乙腈(1.43 g，35.8 mmol)。混合物在室溫下攪拌14小時。此後，反應混合物在減壓下濃

縮且殘餘物分配於乙酸乙酯(150 mL)與水(450 mL)之間。有機層分離，且水層用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析來純化，得到呈黃色半固體狀之1-(氰基甲基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯**101c**，產率55% (3.80 g)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.28 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.62 (t, 2H, *J*=6.3 Hz), 2.49 (t, 2H, *J*=6.3 Hz), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, *J*=7.2 Hz)；MS (ESI+) *m/z* 233.1 (M+H)。

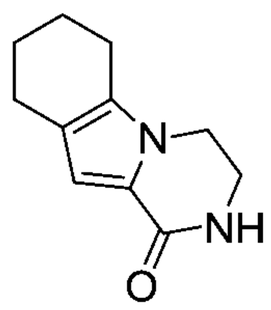
實例101d 1-(2-胺基乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯**101d**



200 mL帕爾反應瓶(Parr reactor bottle)用氮氣淨化且饋入10%鈀/碳(50%濕，1.28 g乾重)、**101c** (3.00 g，12.9 mmol)、12%鹽酸(6.5 mL，25 mmol)、乙酸乙酯(60 mL)及乙醇(40 mL)。該瓶連接至帕爾氫化器(Parr hydrogenator)，抽空，饋入氫氣至50 psi之壓力且震盪6小時。此後，抽空氫氣，且氮氣饋入瓶中。添加矽藻土過濾劑(CELITE®，Imerys Minerals California, Inc.) CELITE® 521 (4.0 g)，且混合物經由CELITE® 521墊過濾。濾餅用乙醇(2×20 mL)洗滌，且合併之濾液在減壓下濃縮至乾。殘餘物分配於乙酸乙酯(150 mL)與10%碳酸鉀水溶液(100 mL)之間。有機層分離，且水層用乙酸乙酯

(3×75 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物用乙醇(5 mL)濕磨，得到呈白色固體狀之1-(2-胺基乙基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-吲哚-2-甲酸乙酯**101d**，71%產率(1.71 g)：mp 102-104℃；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.61 (s, 1H), 6.22 (br, 2H), 4.15 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.59 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 2.42 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, *J*=7.0 Hz)；MS (APCI+) *m/z* 237.2 (M+H)。

實例101e　3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**101e**

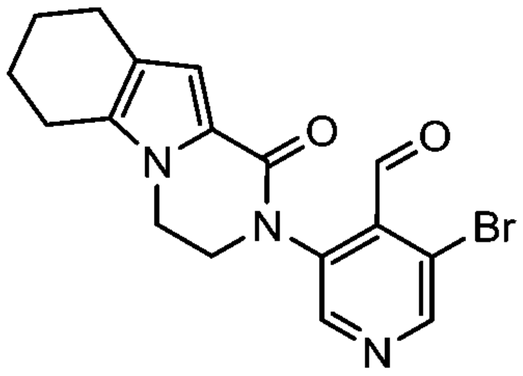


101e

裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**101d** (1.80 g，7.63 mmol)、乙醇鈉(1.55 g，22.8 mmol)及乙醇(50 mL)。混合物在55℃下攪拌5小時。此後，反應混合物在減壓下濃縮且殘餘物分配於乙酸乙酯(200 mL)與水(100 mL)之間。有機層分離，且水層用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析來純化，得到呈白色固體狀之3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**101e**，產率42% (605 mg)：mp 207-209℃；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.84 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 3.42 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.42 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 1.76 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)；(APCI+)

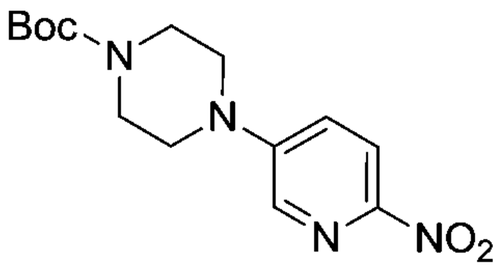
m/z 191.3 (M+H)。

實例101f3-溴-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**101f**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**101e** (300 mg，1.57 mmol)、3,5-二溴異菸鹼醛(2) (517 mg，1.96 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(XantPhos，120 mg，0.2 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (180 mg，0.2 mmol)、Cs_2CO_3 (650 mg，2 mmol)及1,4-二噁烷(8 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱6小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用DCM/MeOH (40:1至20:1)溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**101f** (350 mg，40%)。MS: $[M+H]^+$ 374。

實例101g　4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**101g**

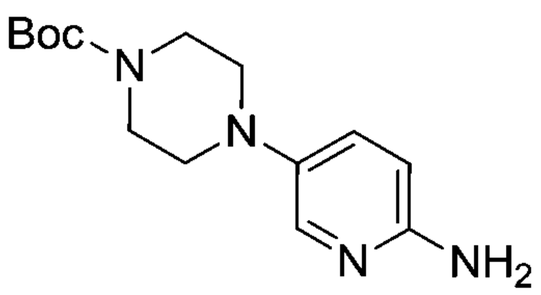


101g

向5-溴-2-硝基吡啶(30 g，148 mmol)於DMSO (1 L)中之溶液中添

加 K_2CO_3 (40 g，296 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(28 g，148 mmol)。混合物在65℃下攪拌隔夜。冷卻後，其傾倒至水(2 L)中。收集沈澱之固體且在真空下乾燥。其接著進一步藉由急驟管柱，用20:1石油醚/乙酸乙酯溶離，接著用二氯甲烷溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**101g** (17 g，37%)。MS: $[M+H]^+$ 309。

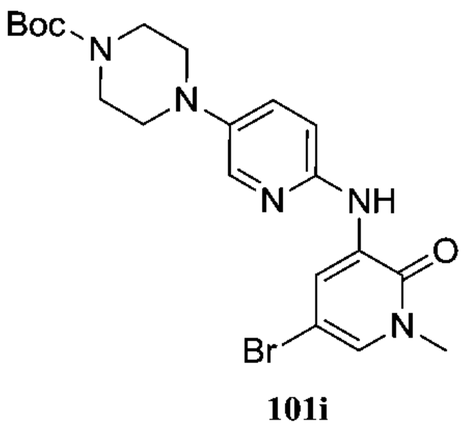
實例101h　　4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**101h**



101h

500 mL瓶子用氮氣淨化且饋入4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**101g** (3.1 g，10 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，1.0 g)及乙醇(100 mL)。其抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌16小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入瓶中。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**101h** (2.7 g，97%)。MS: $[M+H]^+$ 279。

實例101i4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**101i**

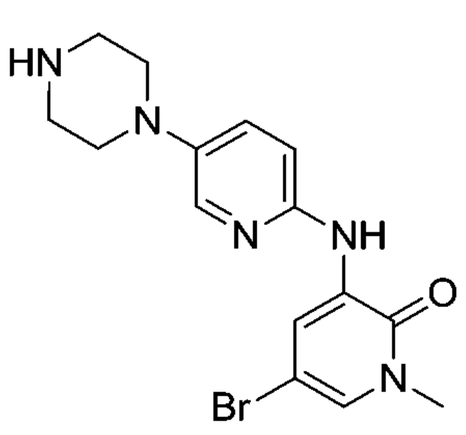


101i

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入

1,4-二噁烷(50 mL)、**101h** (1.3 g，4.7 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.24 g，4.7 mmol)及碳酸銫(3.8 g，12 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加XantPhos (272 mg，0.47 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (430 mg，0.47 mmol)，且反應混合物在回流下加熱3小時。此後，反應物冷卻至室溫，分配於乙酸乙酯(100 mL)與水(100 mL)之間，且過濾。水層分離且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在急驟管柱上，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**101i** (1.3 g，59%)。MS: $[M+H]^+$ 464。

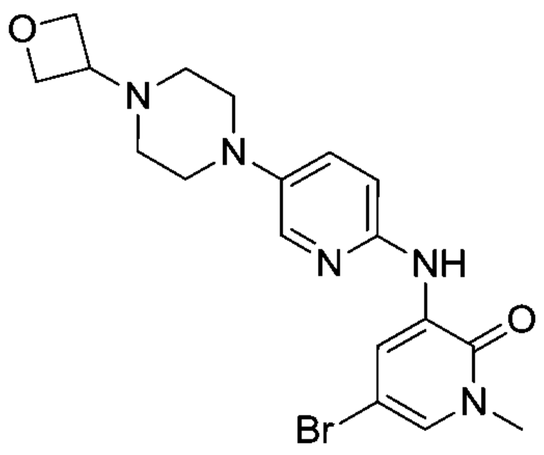
實例101j5-溴-1-甲基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**101j**



101j

101i (3.6 g，7.8 mmol)與4.0 M HCl/二噁烷(10 mL)之混合物在室溫下攪拌5小時。其接著在減壓下濃縮。殘餘物用1.0M NaOH水溶液鹼化且用二氯甲烷萃取。合併之有機層用水洗滌且在減壓下濃縮，得到**101j** (2.46 g，87%)。MS: $[M+H]^+$ 364。

實例101k　5-溴-1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**101k**



101k

101j (2.75 g，7.5 mmol)、氧雜環丁-3-酮(1.6 g，22.7 mmol)、$NaBH_3CN$ (4.75 g，22.5 mmol)及氯化鋅(3 g，22.7 mmol)於甲醇(125 mL)中之混合物在50℃下攪拌5小時。混合物添加至水中且用二氯甲烷萃取3次。有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**101k** (1.92 g，61%)。MS: $[M+H]^+$ 420。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J=2.5, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.94 (d, J=3, 1H), 7.54 (d, J=2.5, 1H), 7.39 (dd, J=3, 1H), 7.25 (d, J=4, 1H), 4.56 (t, J=6.5, 2H), 4.46 (t, J=6.5, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.43 (m, 1 H), 3.01 (m, 4H), 2.40 (m, 4H)。

實例101l 1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之500 mL單頸圓底燒瓶饋入**101k** (10.5 g，25 mmol)、Pin_2B_2 (15.6 g，2.5當量，62 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (1.14 g，0.05當量，1.25 mmol)、X-phos (1.16 g，0.1當量，2.5 mmol)、AcOK (7.35 g，3當量，75 mmol)及二噁烷(150 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物加熱至65℃，保持14小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用PE/EA=3/1 (80 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**101l** (10.5 g，94%)。MS: $[M+H]^+$

468。

實例101m　3-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**101m**

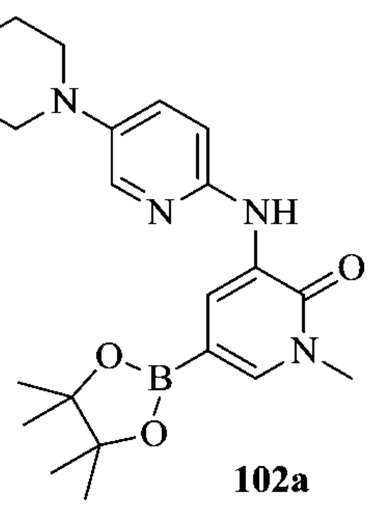
向密封管饋入含**101f** (200 mg，0.53 mmol)、**101l** (250 mg，0.53 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (42 mg，0.05 mmol)、K_3PO_4 (210 mg，1.0 mmol)及NaOAc (85 mg，1.0 mmol)之乙腈/H_2O (8 mL/1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在密封管中在100℃下加熱4小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物在逆相Combi-flash上，用20:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到**101m** (135 mg，40%)。LCMS: $[M+H]^+$ 635。

實例101　2-(4-(羥基甲基)-5-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**101**

101m (135 mg，0.21 mmol)及$NaBH_4$ (20 mg，0.5 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物在0℃下攪拌0.5小時。混合物用水淬滅且殘餘物用EtOAc (5 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**101** (55 mg，40%)。LCMS: $[M+H]^+$ 637。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=3.0, 1H), 7.38-7.37 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.54 (s, 1H) , 5.16 (t, *J*=3.0, 1H), 4.56-4.40 (m, 6H), 4.19-4.12 (m, 3H), 3.95 (t, *J*=3.0, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43-3.41(m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 6H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.69-1.70 (m,

2H)。

實例102a　1-甲基-3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼咯-2-基)-1H-吡啶-2-酮**102a**



102a

裝備有磁性攪拌器及溫度調節器之1 L單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入根據US 2009/0318448製備之5-溴-1-甲基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-1H-吡啶-2-酮(10.0 g，0.027 mol)、雙(頻哪醇根基)二硼(8.06 g，0.032 mol)、乙酸鉀(10.4 g，0.11 mol)及1,4-二噁烷(200 mL)。氮氣流通過所得懸浮液30分鐘後，添加$Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2(582 mg，0.795 mmol)。所得反應混合物在回流下攪拌3小時。接著，其冷卻至室溫，分配於水(400 mL)與乙酸乙酯(600 mL)之間且經由CELITE®墊過濾。有機相萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物用乙醚(50 mL)與己烷(250 mL)之混合物濕磨，且懸浮液過濾。濾餅在室溫下在真空下乾燥，得到呈褐色固體狀之1-甲基-3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼咯-2-基)-1H-吡啶-2-酮**102a**，產率27 % (3.04 g)。

實例102b　3-(1-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲

哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**102b**

向密封管饋入含3-溴-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**101f** (200 mg，0.53 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**102a** (225 mg，0.53 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (42 mg，0.05mmol)、K_3PO_4 (210 mg，1 mmol)及NaOAc (85 mg，1 mmol)之乙腈/H_2O (8 mL/1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱4小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物在急驟管柱上，用20:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到**102b** (135 mg，43%)。LCMS: $[M+H]^+$ 593。

實例102　2-(4-(羥基甲基)-5-(1-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**102**

3-(1-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**102b** (135 mg，0.22 mmol)及$NaBH_4$ (20 mg，0.5 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物在0℃下攪拌0.5小時。混合物用水淬滅且殘餘物用EtOAc (5 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**102** (18 mg，20%)。LCMS: $[M+H]^+$ 595。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.16 (t, *J*=3.0, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.14-4.18 (m, 3H), 3.93-3.95 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 2.60-2.61(m, 6H), 2.48-

2.34 (m, 5H), 1.78-1.79 (m, 2H), 1.69-1.70 (m, 2H)。

實例103a　2-溴-4-氯菸鹼醛**103a**

經5分鐘之時間向在-70℃下冷卻之2-溴-4-氯吡啶(1.6 g，8.0 mmol)於無水四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基鋰溶液(5.0 mL，10.0 mmol，2.0 M)且在-70℃下再攪拌1小時。經3分鐘之時間引入無水DMF (1.3 g)且混合物再攪拌30分鐘。其接著用飽和NH_4Cl (30 mL)淬滅且用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Mg_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(20:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**103a** (900 mg，48%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H) , 7.79 (d, *J*=5.0 Hz, 1H)。

實例103b　4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**103b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**103a** (800 mg，3.5 mmol)、3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**101e** (665 mg，3.5 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (320 mg，0.35 mmol)、XantPhos (400 mg，0.7 mmol)、Cs_2CO_3 (2.3 g，7.0 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**103b** (1.2 g，50%)。MS: $[M+H]^+$ 330。

實例103c　4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫

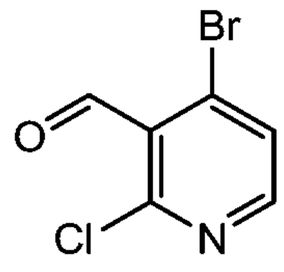
吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**103c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**103b** (600 mg，1.0 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜-硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (468 mg，1.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (81 mg，0.1 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (678 mg，3.0 mmol)及四氫呋喃(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**103c** (510 mg，73%)。MS: $[M+H]^+$ 635。

實例103　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**103**

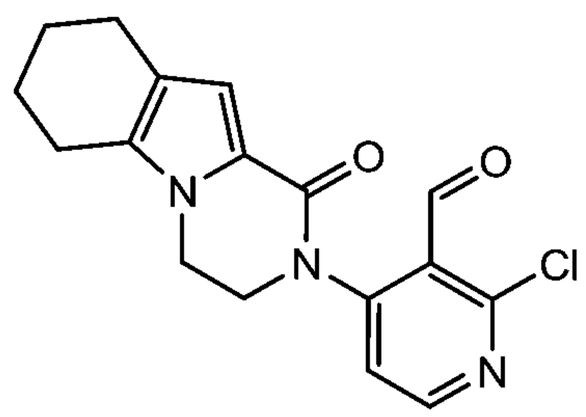
在0℃下向**103c** (500 mg，0.8 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(91 mg，2.4 mmol)且再攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(3 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**103** (224 mg，45%)。LCMS: $[M+H]^+$ 637。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, *J*=3.0, 1H), 8.48 (d, *J*=6.0, 1H), 7.92 (d, *J*=3.5, 1H), 7.81(d, *J*=3.0, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=6.0, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=11.5,1H), 5.01-5.04, (m, 1H), 4.60-4.71 (m, 5H), 4.32-4.49 (m, 2H), 3.83-4.15 (m, 3H), 3.70(s, 3H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 4H), 2.55-2.61 (m, 4H), 2.49-2.52 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 4H)。

實例104a　4-溴-2-氯菸鹼醛**104a**



經30分鐘之時間向在-70℃下冷卻之4-溴-2-氯吡啶(12.0 g，60.0 mmol)於無水四氫呋喃(300 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基鋰溶液(30.0 mL，60.0 mmol，2.0 M)且在-70℃下再攪拌2小時。經10分鐘之時間引入無水DMF (12.0 g)且再攪拌30分鐘。其接著用飽和$NaHCO_3$(200 mL)淬滅，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Mg_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(20:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**104a** (4.0 g，29%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 8.44 (d, *J*=5.5 Hz, 1H) , 7.94 (d, *J*=5.5 Hz, 1H)。

實例104b　2-氯-4-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**104b**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**104a** (1.1 g，5.0 mmol)、3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**101e** (477 mg，2.5 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (230 mg，0.25

mmol)、XantPhos (430 mg，0.75 mmol)、Cs_2CO_3 (1.6 g，5.0 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**104b** (1.1 g，80%)。MS: $[M+H]^+$ 330。

實例104c　2-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-4-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**104c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**104b** (658 mg，1.0 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜-硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (622 mg，2.0 mmol)、Pd (dppf) Cl_2 (65 mg，0.08 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (361 mg，1.6 mmol)及四氫呋喃(40 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**104c** (400 mg，63%)。MS: $[M+H]^+$ 635。

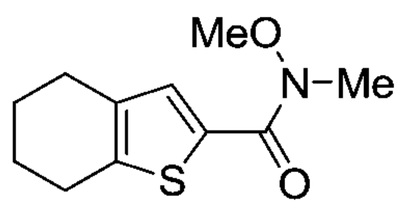
實例104　2-(3-(羥基甲基)-2-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-4-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**104**

在0℃下向**104c** (360 mg，0.6 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(70 mg，1.8 mmol)且再攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(2 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈灰白

色固體狀之**104** (63 mg，16%)。LCMS: $[M+H]^+$ 637。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, *J*=3.0, 1H), 8.65 (d, *J*=5.5, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85(d, *J*=3.0, 1H), 7.60 (d, *J*=2.5, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.12 (t, *J*=5.5, 1H), 4.55-4.56 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 4H), 4.14-4.16 (m, 3H), 3.93-3.95 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43-3.44 (m, 1H), 3.05-3.08 (m, 4H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.46-2.47 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 4H), 1.68-1.78 (m, 4H)。

實例105a　*N*-甲氧基-*N*-甲基-4,5,6,7-四氫苯并[*b*]噻吩-2-甲醯胺

105a

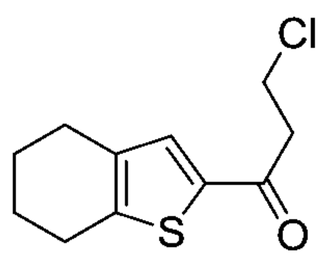


105a

裝備有磁性攪拌器之250 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化，饋入4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲酸(3.00 g，16.5 mmol)、二氯甲烷(80 mL)及DMF (60 mg，0.825 mmol)且冷卻至0℃。向所得溶液中逐滴添加乙二醯氯(2.31 g，18.2 mmol)。添加結束後，反應物升溫至室溫且攪拌2小時。此後，反應物在減壓下濃縮至乾。所得白色固體溶解於二氯甲烷(80 mL)中且溶液冷卻至0℃。接著添加三乙胺(5.00 g，49.5 mmol)及N,O-二甲基羥胺(1.61 g，16.5 mmol)。添加結束後，移除冷卻浴，且反應混合物在室溫下攪拌16小時。此後，反應混合物分配於水(100 mL)與乙酸乙酯(200 mL)之間。分離各層，且水相用乙酸乙酯(100 mL)萃取。合併之有機萃取物相繼用水(100 mL)及鹽水(100 mL)

洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除，且溶劑在減壓下蒸發。所得殘餘物藉由急驟層析來純化，得到呈白色固體狀之**105a** (3.29 gm)，產率88%：mp 36-37℃；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.78 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.62 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 1.82 (m, 4H)；MS (APCI+) *m/z* 226.3 (M+H)。

實例105b　3-氯-1-(4,5,6,7-四氫苯并[*b*]噻吩-2-基)丙-1-酮**105b**

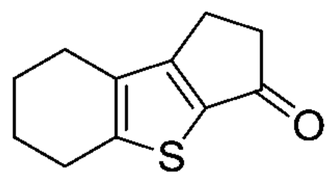


105b

裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**105a** (2.70 g，12.0 mmol)及無水THF (45 mL)，且溶液用丙酮/冰浴冷卻至-10℃。逐滴添加溴化乙烯基鎂於THF中之1.0 M溶液(13.2 mL，13.2 mmol)，且所得反應混合物在0℃下攪拌4小時。此後，反應混合物分配於乙酸乙酯(100 mL)與2 M鹽酸水溶液(40 mL)之間。分離各層，且水相用乙酸乙酯(40 mL)萃取。合併之有機萃取物相繼用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物溶解於二氯甲烷(30 mL)中，且添加2 M氯化氫於乙醚中之溶液(15 mL)。在室溫下攪拌1小時後，溶劑在減壓下移除。所得殘餘物藉由管柱層析來純化，得到呈灰白色固體狀之**105b**，產率29% (804 mg)：mp 57-58℃；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 3.89 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.30 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.81 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.64 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 1.83 (m, 4H)；MS (ECI+) *m/z* 229.1 (M+H)。

實例105c　5,6,7,8-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊二烯并[*d*]噻吩-3(2*H*)-酮

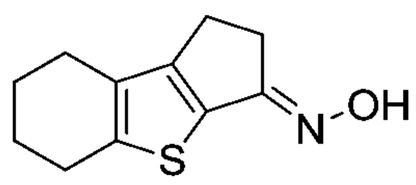
105c



105c

向裝備有磁性攪拌器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**105b** (800 mg，3.51 mmol)及98%硫酸(8 mL)。在95℃下攪拌16小時後，反應混合物傾倒至冰(50 g)中，且所得懸浮液用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。有機萃取物合併，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟層析來純化，得到呈灰白色固體狀之**105c**，產率47% (320 mg)：mp 75-76℃；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.89 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 4H), 2.56 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 1.84 (m, 4H)。

實例105d　5,6,7,8-四氫-1*H*-苯并[*b*]環戊二烯并[*d*]噻吩-3(2*H*)-酮肟**105d**

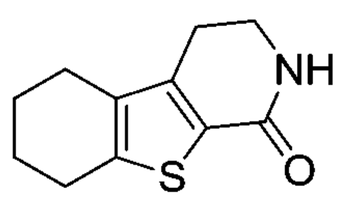


105d

向裝備有機械攪拌器及氮氣入口之100 mL單頸圓底燒瓶饋入羥胺鹽酸鹽(573 mg，8.25 mmol)及甲醇(10 mL)。混合物使用冰浴冷卻至0℃。添加乙酸鈉(677 mg，8.25 mmol)。混合物在0℃下攪拌30分鐘。此後，添加**105c** (319 mg，1.65 mmol)，且反應物在室溫下攪拌

16小時。此後，混合物濃縮，且所得殘餘物用水(10 mL)濕磨。收集所得固體且在真空烘箱中在45℃下乾燥，得到呈灰白色固體狀之**105d**，產率84% (287 mg)：mp 173-174℃；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 1.75 (m, 4H)；MS (APCI+) *m/z* 208.3 (M+H)。

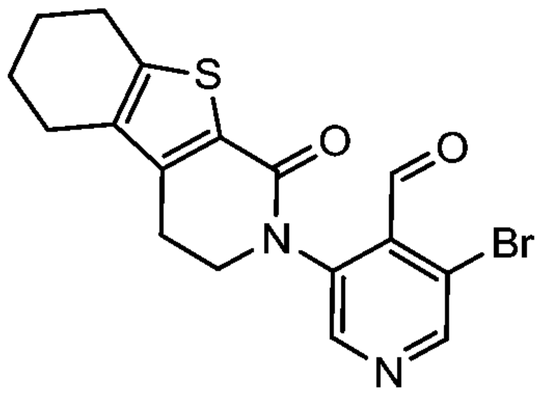
實例105e　3,4,5,6,7,8-六氫苯并噻吩并[2,3-*c*]吡啶-1(2*H*)-酮**105e**



105e

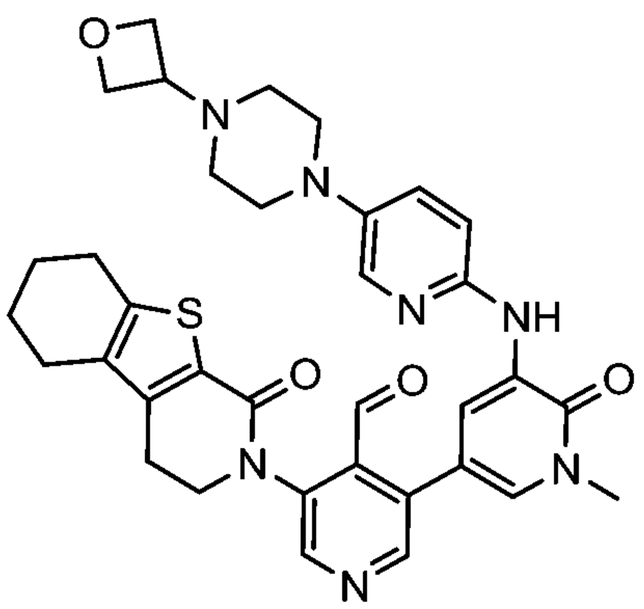
向裝備有回流冷凝器、磁性攪拌器及氮氣入口之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**105d** (285 mg，1.38 mmol)及聚磷酸(15 g)。在80℃下攪拌16小時後，反應混合物冷卻至室溫，且添加水(30 mL)。所得混合物攪拌30分鐘且過濾。濾餅用水(20 mL)洗滌且在真空烘箱中在45℃下乾燥，得到呈灰白色固體狀之**105e**，產率75% (215 mg)：mp 203℃偵測；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.62 (s, 1H), 3.59 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.81 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.72 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.48 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 1.84 (m, 4H)。MS (APCI+) *m/z* 208.3 (M+H)。

實例105f　3-溴-5-{6-側氧基-8-硫雜-5-氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7)-二烯-5-基}吡啶-4-甲醛**105f**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、3,5-二溴異菸鹼醛(400 mg，1.5 mmol)、8-硫雜-5-氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7)-二烯-6-酮**105e** (146 mg，0.76 mmol)及碳酸銫(176 mg，1.5 mmol)。添加Xantphos (40 mg，0.08 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (70 mg，0.08 mmol)，且反應混合物在100℃下加熱5小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物在急驟管柱上，用DCM:MeOH (20:1)溶離來純化，得到**105f** (200 mg，70%)。MS: $[M+H]^+$ 377。

實例105g 3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{6-側氧基-8-硫雜-5-氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7)-二烯-5-基}吡啶-4-甲醛**105g**



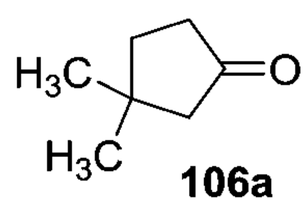
向密封管饋入含**105f** (200 mg，0.53 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (240 mg，0.51 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (42 mg，0.05 mmol)、K_3PO_4 (230 mg，1 mmol)及NaOAc (80 mg，1

mmol)之CH_3CN (5 mL)及H_2O (1.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用10:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**105g**，產率40% (138 mg)。MS: $[M+H]^+$ 638。

實例105　4-羥基甲基-3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{6-側氧基-8-硫雜-5-氮雜三環-[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7)-二烯-5-基}吡啶**105**

在0℃下向3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{6-側氧基-8-硫雜-5-氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]-十三碳-1(9),2(7)-二烯-5-基}吡啶-4-甲醛**105g** (130 mg，0.20 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(22 mg，0.6 mmol)且攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(1.0 mL)淬滅且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**105** (90 mg，65 %)。LCMS: $[M+H]^+$: 654。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, *J*=2.0, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24-7.22 (m,1H), 5.14 (t, *J*=3.0, 1H), 4.56-4.42 (m, 6H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (d, *J*=3.5,1H), 3.07 (s, 4H), 2.89-2.79 (m, 4H) , 2.55-2.53 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 4H), 1.80-1.81 (m, 4H)。

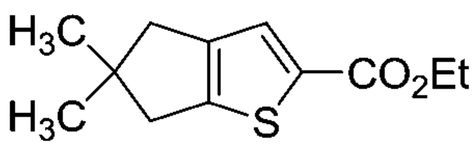
實例106a　3,3-二甲基環戊酮**106a**



106a

裝備有磁性攪拌器、加料漏斗及氮氣入口之1 L三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入乙醚(200 mL)及碘化銅(I)(54.46 g，0.286 mol)。混合物冷卻至0℃，甲基鋰(1.6 M乙醚溶液，357.5 mL，0.572 mol)經1.5小時逐滴添加至反應混合物中且在0℃下再攪拌2小時。此後，3-甲基環戊-2-烯酮(25 g，0.260 mol)於乙醚(150 mL)中之溶液經1.5小時逐滴添加。反應混合物接著在0℃下攪拌2小時且傾倒至十水合硫酸鈉(300 g)中。所得混合物攪拌30分鐘。此後，混合物過濾且用乙醚(1000 mL)洗滌。濾液濃縮且在減壓下蒸餾，得到呈無色液體狀之3,3-二甲基環戊酮**106a**，產率70% (20.5 g)：bp 50-55℃(在10 mmHg下)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.31 (t, 2H, *J*=7.8 Hz), 2.05 (s, 2H), 1.79 (t, 2H, *J*=7.8 Hz)；MS (ESI+) *m/z* 113.3 (M+H)。

實例106b　5,5-二甲基-5,6-二氫-4*H*-環戊二烯并[*b*]噻吩-2-甲酸乙酯**106b**



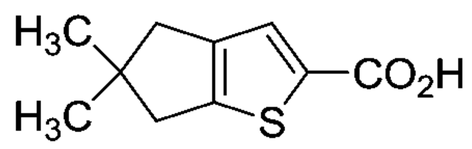
106b

裝備有磁性攪拌器、回流冷凝器、加料漏斗及氮氣入口之500 mL三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入DMF (9.49 g，0.100 mol)及二氯甲烷(100 mL)。反應混合物冷卻至0℃且氧氯化磷(14.1 g，0.920 mol)經30分鐘逐滴添加至反應物中。此添加結束後，反應物升溫至室溫且攪拌1小時。此後，**106a** (11.2 g，0.100 mol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液經1小時逐滴添加。反應物接著在回流下攪拌18小時。反應混合物冷卻至室溫且傾倒至碎冰(400 mL)與乙酸鈉(100 g，1.22 mol)之混合物中。所得混合物攪拌45分鐘。此後，水層分離且用二氯甲烷(2×500

mL)萃取。合併之有機層接著相繼用水(2×200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑接著藉由過濾來移除，且濾液濃縮，得到粗產物2-氯-4,4-二甲基環戊-1-烯甲醛，其置於裝備有機械攪拌器、回流冷凝器及氮氣入口之500 mL三頸圓底燒瓶中。接著添加二氯甲烷(200 mL)、2-巰基乙酸乙酯(11.0 g，0.092 mol)及三乙胺(30 g，0.207 mol)。反應混合物接著在回流下攪拌6小時。此後，反應物冷卻至室溫且濃縮成黏稠橙色殘餘物。添加乙醇(200 mL)及三乙胺(30.0 g，0.207 mol)且反應物在回流下加熱12小時。反應物接著冷卻至室溫且在減壓下濃縮且所得殘餘物用乙醚(600 mL)稀釋。所得混合物用1 M鹽酸(150 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟層析來純化，得到呈無色液體狀之**106b**，產率34% (7.70 g)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1H), 4.33 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.72 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.38 (t, 3H, *J*=1.8 Hz), 1.17 (s, 6H)；MS (ESI+) *m/z* 225.1。

實例106c　5,5-二甲基-5,6-二氫-4*H*-環戊二烯并[*b*]噻吩-2-甲酸

106c



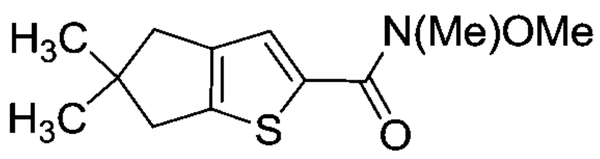
106c

在裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶中，**106b** (4.00 g，17.8 mmol)溶解於乙醇(50 mL)中。添加THF (50 mL)、水(50 mL)及氫氧化鋰(854 mg，35.6 mmol)，且混合物在60℃下攪拌4小時。此後，反應物冷卻至室溫且用2 M鹽酸酸化至pH 1.5，接著用

乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。有機層合併，相繼用水(2×100 mL)及鹽水(100 ml)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑接著藉由過濾來分離。蒸發所得濾液後，獲得呈白色固體狀之**106c**，產率91% (3.2 g)：mp 170-172℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.20 (s, 6H)；MS (ESI-) *m/z* 195.0。

實例106d　5,5-二甲基-5,6-二氫-4*H*-環戊二烯并[*b*]噻吩-2-甲酸

106d



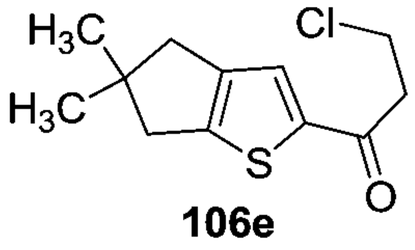
106d

向裝備有磁性攪拌器、回流冷凝器及置於冷凝器上之起泡器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**106c** (2.30 g，11.6 mmol)、甲苯(25 mL)、亞硫醯氯(4.09 g，34.9 mmol)及DMF (1滴)。混合物在回流下加熱1小時，接著在旋轉式蒸發器上在減壓下在45℃下蒸發。所得酸氯化物用二氯甲烷(20 mL)稀釋。

在裝備有磁性攪拌器之另一250 mL三頸圓底燒瓶中在氮氣下*N*,*O*-二甲基羥胺鹽酸鹽(2.26 g，23.2 mmol)及*N*,*N*-二異丙基乙胺(2.97 g，23.0 mmol)溶解於無水二氯甲烷(20 mL)中，且溶液在冰/水浴中冷卻至0℃。添加酸氯化物溶液，且反應混合物在室溫下攪拌18小時。反應混合物用水(100 mL)、10%檸檬酸水溶液(50 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液與水之1:1混合物(100 mL)萃取。有機層經硫酸鈉乾燥且在旋轉式蒸發器上在減壓下蒸發，得到呈淡黃色固體狀之**106d**，產率93%

(2.60 g)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

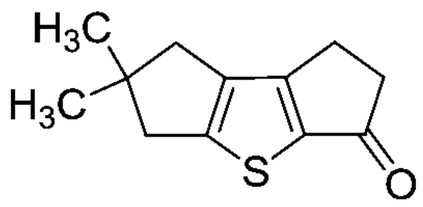
實例106e　3-氯-1-(5,5-二甲基-5,6-二氫-4*H*-環戊二烯并[*b*]噻吩-2-基)丙-1-酮**106e**



106e

裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**106d** (2.41 g，10.0 mmol)及無水THF (20 mL)。溶液冷卻至-70℃，且在反應溫度維持低於-60℃下添加1 M溴化乙烯基鎂之THF溶液(11 mL，11.0 mmol)。反應混合物在-13至-7℃下攪拌2小時，接著經30分鐘升溫至室溫。反應再冷卻至-70℃，且添加氯化氫於乙醚中之2 M溶液(22.5 ml, 45 mmol)。反應物接著儲存於冷凍機中-10℃下隔夜。此後，混合物在旋轉式蒸發器上在減壓下蒸發，且所得殘餘物分配於水(100 mL)與乙醚(100 mL)之間。乙醚萃取物經硫酸鈉乾燥且在旋轉式蒸發器上在減壓下蒸發，得到呈褐色油狀之粗**106e** (2.86 g，118%)，純度約75% (NMR)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 3.89 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 3.30 (t, 2H, *J* =6.9 Hz), 2.75 (s, 2H), 2.59 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)。

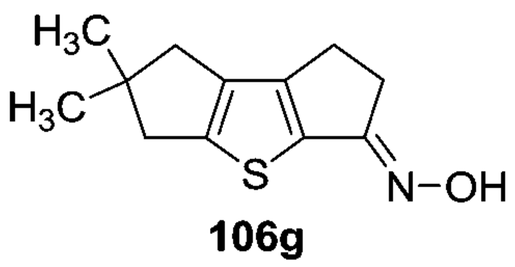
實例106f　6,6-二甲基-1,2,6,7-四氫二環戊二烯并[*b*,*d*]噻吩-3(5*H*)-酮**106f**



106f

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入粗**106e** (2.86 g，10.0 mmol，假定產率定量)及98%硫酸。反應混合物在90℃油浴中加熱隔夜。反應混合物置於冰/丙酮浴中，且一次性添加磷酸氫二鉀(105 g，0.603 mol)於水(300 mL)中之冷(5℃)溶液。所得混合物與乙酸乙酯(300 mL)一起震盪且過濾。濾餅用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。分離濾液之乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥且在旋轉式蒸發器上在減壓下蒸發。所得殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，80:20已烷/乙酸乙酯)來純化，得到呈非晶形褐色固體狀之**106f**，兩步產率37% (683 mg)：mp 60-62℃；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.92-2.87 (m, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.26 (s, 6H)；LCMS (ESI+) *m/z* 207.0 (M+H)。

實例106g　6,6-二甲基-1,2,6,7-四氫二環戊二烯并[*b*,*d*]噻吩-3(5*H*)-酮**106g**

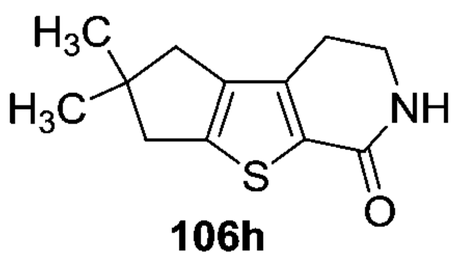


106g

向裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之250 mL單頸圓底燒瓶饋入羥胺鹽酸鹽(688 mg，9.90 mmol)、乙酸鈉(812 mg，9.90 mmol)及甲醇(10 mL)，且混合物在室溫下30分鐘。此後，在室溫下逐滴添加**106f** (680 mg，3.30 mmol)之溶液，且反應物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌14

小時。因為反應未結束，所以添加羥胺鹽酸鹽(1.15 g，16.5 mmol)及乙酸鈉(1.35 g，16.5 mmol)，且在室溫下繼續攪拌58小時。此後，混合物用二氯甲烷(150 mL)及水(100 mL)稀釋，且分離各層。有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液濃縮，得到呈黃色半固體狀之粗**106g**，產率定量(730 mg)，其未經純化即用於下一步中：mp 122-124℃；主要異構體之^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.13-3.11 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)；MS (ESI+) *m/z* 222.0 (M+H)。

實例106h 6,6-二甲基-3,4,6,7-四氫-5*H*-環戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*c*]吡啶-1(2*H*)-酮**106h**

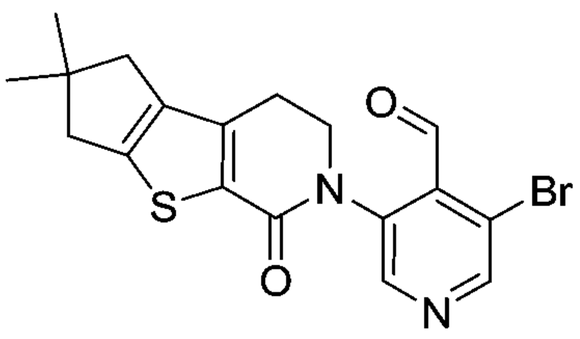


106h

向裝備有回流冷凝器、機械攪拌器及氮氣入口之100 mL三頸圓底燒瓶饋入**106g** (700 mg，3.16 mmol)及聚磷酸(25 g)。反應混合物在氮氣氛圍下在80℃下攪拌13小時。此後，混合物冷卻至0℃且小心地逐滴添加水(50 mL)，維持內部溫度在10-45℃之間。混合物用90:10二氯甲烷/甲醇(100 mL)稀釋且分離各層。水層用90:10二氯甲烷/甲醇(50 mL)萃取，且合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)、鹽水(150 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，且所得殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，95:5二氯甲烷/甲醇)來純化，得到呈非晶形灰白色固體狀之6,6-二甲基-3,4,6,7-四氫-5*H*-環

戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-*c*]吡啶-1(2*H*)-酮**106h**，產率90% (630 mg)：mp 205-207℃；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.51 (s, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 4H), 2.49 (s, 2H), 1.26 (s, 6H)；MS (ESI+) *m/z* 222.0 (M+H)。

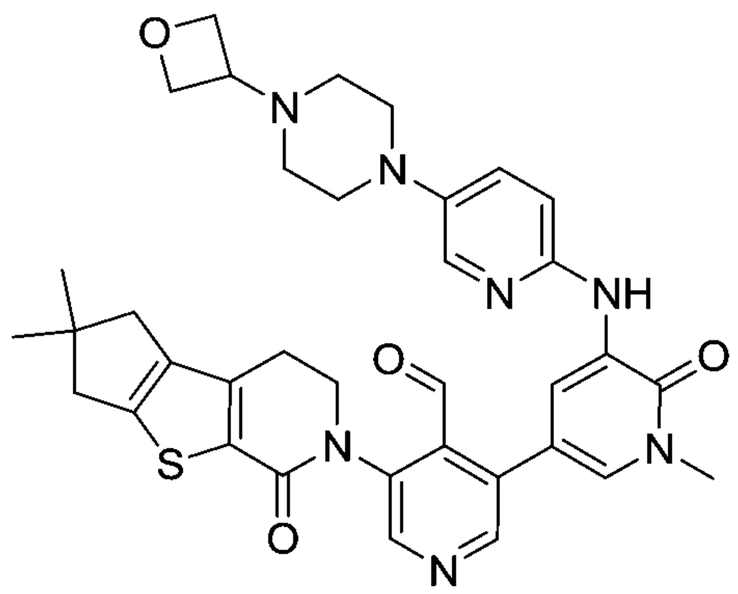
實例106i3-溴-5-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-4-甲醛**106i**



106i

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、3,5-二溴異菸鹼醛(400 mg，1.5 mmol)、4,4-二甲基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-9-酮**(106h)** (170 mg，0.76 mmol)及碳酸銫(176 mg，1.5 mmol)。添加Xantphos (40 mg，0.08 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (70 mg，0.08 mmol)，且反應混合物在100℃下加熱5小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物在急驟管柱上，用DCM:MeOH (20:1)溶離來純化，得到**106i** (200 mg，65%)。MS: $[M+H]^+$ 405。

實例106j3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8), 2(6)-二烯-10-基}吡啶-4-甲醛**106j**



106j

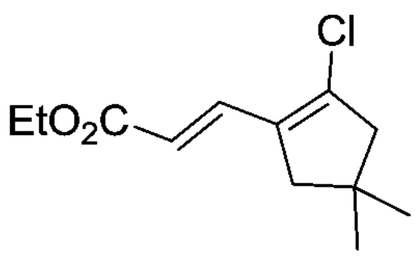
向密封管饋入含**106i** (200 mg，0.50 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (240 mg，0.51 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (42 mg，0.05 mmol)、K_3PO_4 (230 mg，1 mmol)及NaOAc (80 mg，1 mmol)之CH_3CN (5 mL)及H_2O (1.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用10:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**106j** (130 mg，40%)。MS: $[M+H]^+$ 666。

實例106　4-羥基甲基-3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-4-甲醛**106**

向0℃下**106j** (130 mg，0.20 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(22 mg，0.6 mmol)且攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(1.0 mL)淬滅且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**106** (60 mg，45%)。LCMS: $[M+H]^+$: 668。^1H NMR (500

MHz, DMSO) δ 8.58 (d, *J*=2.0, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.5, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.15 (t, *J*=5.0, 1H), 4.56-4.42 (m, 6H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.43-3.42 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 6H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.39-2.38 (m, 4H), 1.23 (s, 6H)。

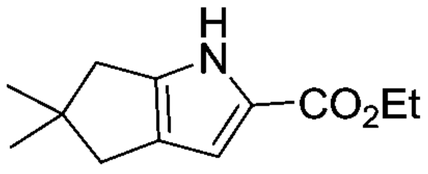
實例107a　(E)-3-(2-氯-4,4-二甲基環戊-1-烯基)丙烯酸乙酯**107a**



107a

以下兩個程序自*Organic Preparations and Procedures Int.*, 29(4):471-498改編而來。向裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之500 mL單頸圓底燒瓶饋入含2-氯-4,4-二甲基環戊-1-烯甲醛(38 g，240 mmol)之苯(240 mL)。向該溶液中添加乙氧基羰基亞甲基三苯基磷烷(84 g，240 mmol)。混合物攪拌14小時。此後，溶劑蒸發且殘餘物用己烷(2 L)濕磨，以萃取產物，與PPh_3副產物分開。有機層經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析，使用100%己烷-1:1己烷/乙酸乙酯梯度來純化，得到(E)-3-(2-氯-4,4-二甲基環戊-1-烯基)丙烯酸乙酯**107a**，產率37% (20 g)。

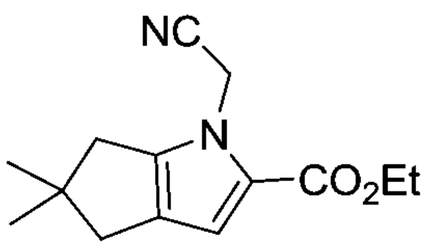
實例107b　5,5-二甲基-1,4,5,6-四氫環戊二烯并[b]吡咯-2-甲酸乙酯**107b**



107b

向裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之250 mL單頸圓底燒瓶饋入含**107a** (17 g，74 mmol)之DMSO (100 mL)。向該溶液中添加疊氮化鈉(9.6 g，150 mmol)。混合物接著加熱至75℃且攪拌8小時。冷卻至室溫(室溫)後，添加H_2O (100 mL)及CH_2Cl_2 (200 mL)且有機層分離。水層用CH_2Cl_2 (50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析，使用100%己烷-1:1己烷/乙酸乙酯梯度來純化，得到**107b**，產率37% (5.7 g)。

實例107c　1-(氰基甲基)-5,5-二甲基-1,4,5,6-四氫環戊二烯并[b]吡咯-2-甲酸乙酯**107c**

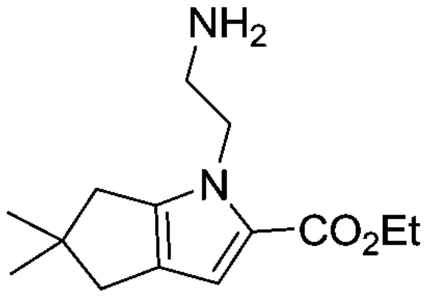


107c

向裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之250 mL單頸圓底燒瓶饋入含**107b** (6.2 g，30 mmol)之DMF (57 mL)。向該溶液中添加NaH (80%於礦物油中之分散液，1.26 g，42.1 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌90分鐘。此後，添加溴乙腈(2.94 mL，42 mmol)。混合物攪拌14小時。此後，添加水(100 mL)及乙酸乙酯(200 mL)且有機層分離。水層用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾

燥且真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析來純化，得到**107c**，產率95% (7 g)。

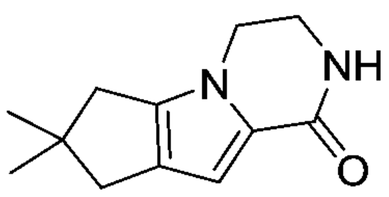
實例107d　1-(2-胺基乙基)-5,5-二甲基-1,4,5,6-四氫環戊二烯并[b]吡咯-2-甲酸乙酯鹽酸鹽**107d**



107d

500 mL帕爾反應瓶用氮氣淨化且饋入10%鈀/碳(50%濕，2.0 g乾重)、**107c** (4.5 g，18 mmol)、12%鹽酸(9.2 mL，37 mmol)、乙酸乙酯(80 mL)及乙醇(52 mL)。該瓶連接至帕爾氫化器，抽空，饋入氫氣至50 psi之壓力且震盪6小時。此後，抽空氫氣，且氮氣饋入瓶中。添加CELITE® 521 (10.0 g)，且混合物經由CELITE® 521墊過濾。濾餅用乙醇(2×50 mL)洗滌，且合併之濾液在減壓下濃縮至乾。粗殘餘物1-(2-胺基乙基)-5,5-二甲基-1,4,5,6-四氫環戊二烯并[b]吡咯-2-甲酸乙酯鹽酸鹽**107d**未經進一步純化即用於下一步中。

實例107e　4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**107e**



107e

裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入粗1-(2-胺基乙基)-5,5-二甲基-1,4,5,6-四氫環戊二烯并[b]吡咯-2-甲酸酯鹽酸鹽**107d** (約18 mmol)、乙醇鈉(6.2 g，92 mmol)及乙醇(120 mL)。混合物在55℃下攪拌隔夜。此後，反應混合物在減壓下濃縮且殘餘物分配於乙酸乙酯(200 mL)與水(100 mL)之間。溶液過濾。固體用乙酸乙酯(15 mL)洗滌，得到850 mg所需產物**107e**。有機層分離，且水層用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮近乾。溶液過濾且固體(1.44 g)用乙酸乙酯(15 mL)洗滌。合併之固體在真空下乾燥，得到**107e**，產率61% (2.3 g)。

實例107f3-溴-5-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-甲醛**107f**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、3,5-二溴異菸鹼醛(400 mg，1.5 mmol)、**107e** (155 mg，0.76 mmol)及碳酸銫(176 mg，1.5 mmol)。添加Xantphos (40 mg，0.08 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (70 mg，0.08 mmol)，且反應混合物在100℃下加熱5小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物在急驟管柱上，用DCM:MeOH (20:1)溶離來純化，得到**107f** (200 mg，70%)。MS: $[M+H]^+$ 388。

實例107g　5-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-3-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]-十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-甲醛**107g**

向密封管饋入含**107f** (200 mg，0.51 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧

雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-2(1H)-酮**1011** (240 mg，0.51 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (42 mg，0.05 mmol)、K_3PO_4 (230 mg，1 mmol)及NaOAc (80 mg，1 mmol)之CH_3CN (5 mL)及H_2O (1.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用10:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**107g**，產率35% (120 mg)。MS: $[M+H]^+$ 649。

實例107　10-[4-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-4-(羥基甲基)吡啶-3-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**107**

向0℃下**107g** (120 mg，0.18 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(22 mg，0.6 mmol)且混合物攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(1.0 mL)淬滅且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**107** (72 mg，60%)。LCMS: $[M+H]^+$:651。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s,1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=1.5, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=2.4, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.16 (t, *J*=3.0, 1H), 4.56-4.44 (m, 6H), 4.21-4.12 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.60 (s, 3H) , 3.43-3.42 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.57-2.38 (m, 8H) ,1.21 (s, 6H)。

實例108a　4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入2-

溴-4-氯菸鹼醛**103a** (3.0 g，13.6 mmol)、4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**107e** (1.84 g，9.0 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (826 mg，0.9 mmol)、XantPhos (1.04 mg，1.8 mmol)、Cs_2CO_3 (5.8 g，18.0 mmol)及1,4-二噁烷(40 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物自乙酸乙酯再結晶，得到呈黃色固體狀之**108a** (730 mg，純度：99%；產率：31.7%)。MS: $[M+H]^+$ 344.0。

實例108b　4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]-十二碳-2(6),7-二烯-10-基}菸鹼醛**108b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜-三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (350 mg，1.02 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (476 mg，1.02 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (83 mg，0.10 mmol)、K_3PO_4 (526 mg，3.06 mmol)及四氫呋喃(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1)溶離來純化，得到呈白色固體狀之**108b** (400 mg，61%)。MS: $[M+H]^+$ 649.4。

實例108　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-

4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**108**

向0℃下4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環-[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}菸鹼醛**108b** (400 mg，0.62 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(70 mg，1.86 mmol)且攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(1.0 mL)淬滅且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**108** (170 mg，42%)。LCMS: $[M+H]^+$ 651.4。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J*=2.0, 1H), 8.48 (d, *J*=5.0, 1H), 7.92 (d, *J*=2.5, 1H), 7.82 (d, *J*=2.5, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=5.0,1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=9.5, 1H), 5.05 (t, *J*=6.5, 1H), 4.72-4.64 (m, 5H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.34-4.32 (m,1H), 4.15 (d, *J*=4.5, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 8H), 1.27(s, 6H)。

實例109a　4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (660 mg，3.0 mmol)、4,4-二甲基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-9-酮**106h** (665 mg，3.0 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (270 mg，0.3 mmol)、XantPhos (340 mg，0.6 mmol)、Cs_2CO_3 (2.0 g，6.0 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**109a** (105 mg，14%)。MS:

$[M+H]^+$ 361。

實例109b　4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]-十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}菸鹼醛**109b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**109a** (75 mg，0.2 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (94 mg，0.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (17 mg，0.02 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (140 mg，0.6 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**109b** (60 mg，47%)。MS: $[M+H]^+$ 666。

實例109　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-4,4-二甲基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-9-酮**109**

向0℃下**109b** (60 mg，0.1 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(11 mg，0.3 mmol)且混合物攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(0.3 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈褐色固體狀之**109** (14 mg，24%)。LCMS: $[M+H]^+$ 668。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, *J*=2.5, 1H), 8.48 (d, *J*=5.0, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85(d, *J*=3.0, 1H), 7.44 (d, *J*=2.0, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.23 (d,

J=9.0, 1H), 4.94 (t, *J*=5.0, 1H), 4.55 (t, *J*=7.0, 2H), 4.39-4.46 (m, 4H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.42-3.44 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 5H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 4H), 1.21(d, *J*=6.5, 6H)。

實例110a 1-甲基-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**110a**

向裝備有磁性攪拌器及冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮(0.45 g，1.08 mmol)、$(PinB)_2$ (1.37 g，5.4 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (49 mg，0.054 mmol)、X-Phos (52 mg 0.11 mmol)、KOAc (318 mg，3.24 mmol)、1,4-二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在60℃下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到粗**110a**，其直接用於下一反應中。MS: $[M+H]^+$ 426。

實例110b 4-(1-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**110b**

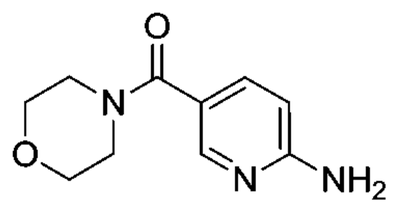
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并-[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**103b** (377 mg，1.15 mmol)、**110a** (320 mg，0.78 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg，0.16 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (52.9 mg，0.23 mmol)及四氫呋喃(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱隔夜，冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**110b**

(351 mg，76%)。MS: $[M+H]^+$ 593。

實例110　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**110**

在0℃下向**110b** (60 mg，0.1 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(11.5 mg，0.3 mmol)且混合物再攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(3 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**110** (26.2 mg，49%)。LCMS: $[M+H]^+$ 595。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J*=1.5, 1H), 8.46 (d, *J*=5.0, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.34 (d, *J*=1.5, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.22 (d, *J*=8.0, 1H), 6.15 (d, *J*=8.5, 1H), 5.10 (t, *J*=6.5, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.51-4.30 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.93-3.89(m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 4H), 2.61-2.56(m, 7H), 2.47-2.39 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.79-1.78 (d, *J*=5.0, 3H)。

實例111a　(6-胺基吡啶-3-基)(嗎啉基)甲酮**111a**

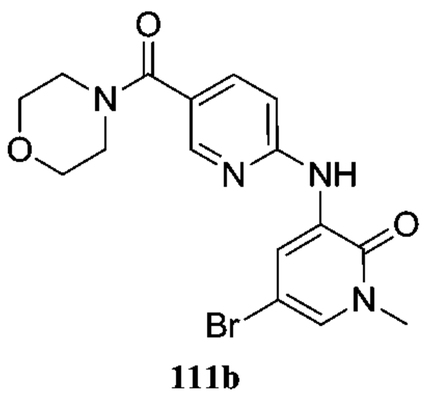


111a

向嗎啉(9.00 g，103 mmol)於EtOH (400 mL)中之溶液中添加EDCI (10.0 g，52.2 mmol)、HOBt (7.00 g，51.8 mmol)及6-胺基菸鹼酸(6.00 g，43.4 mmol)。攪拌18小時後，所得懸浮液過濾。固體用MeOH (100 mL)與二氯甲烷(100 mL)之混合物濕磨，得到呈白色固體

狀之**111a** (2.7 g，30%)。LCMS: $(M+H)^+$ 208

實例111b　5-溴-1-甲基-3-(5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**111b**



111b

根據關於合成**101i**所述之程序，中間物**111a**與3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮反應，得到**111b**，產率21%。LCMS: $(M+H)^+$ 394。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, J=2.5, 1H), 8.42 (d, J=2, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.42 (d, J=2, 1H), 7.11 (d, J=8.5, 1H), 3.72 (m, 8H), 3.63 (s, 3H)。

實例111c1-甲基-3-(5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**111c**

向裝備有磁性攪拌器及冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**111b** (1.0 g，0.25 mmol)、X-phos (120 mg，0.025 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (110 g，0.0125 mmol)、KOAc (750 mg，0.75 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼烷) (3.2 g，1.25 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在100℃下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**111c** (700 mg，63%)。MS: $[M+H]^+$ 441。

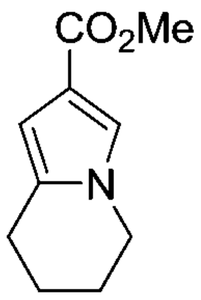
實例111d　4-(1-甲基-5-(5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**111d**

向裝備有磁性攪拌器及冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**111c** (450 mg，1.26 mmol)、4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**103b** (413 mg，1.26 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (102 mg，0.126 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (85 mg，0.352 mmol)及THF (10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在100℃下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用7:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**111d** (700 mg，63%)。MS: $[M+H]^+$ 608。

實例111　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**111**

111d (60 mg，0.05 mmol)、$NaBH_4$ (6.4 mg，0.1 mmol)及MeOH (5 mL)之混合物在0℃下攪拌30分鐘。混合物在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (10 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**111** (27 mg，44%)。LCMS: $[M+H]^+$ 610。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.78 (d, *J*=2.0, 1H), 8.49 (d, *J*=5, 1H), 8.26 (d, *J*=2.0, 1H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.60 (d, *J*=2.5, 1H), 6.58 (s,1H), 4.96 (t, *J*=5, 1H), 4.40-4.46 (m, 2H), 4.11-4.24 (m, 3H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 8H), 3.50 (s, 4H), 2.62-2.63 (m, 2H), 2.46-2.47 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 4H)。

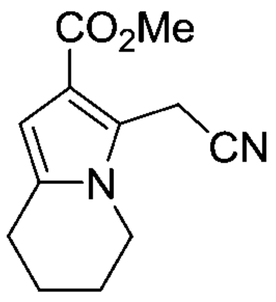
實例112a　5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**112a**



112a

裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之500 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸(30.4 g，184 mmol)、DMF (1.00 g，13.6 mmol)及二氯甲烷(300 mL)。溶液使用冰浴冷卻至0℃。逐滴添加乙二醯氯(28.0 g，221 mmol)，且反應混合物經30分鐘升溫至室溫且攪拌5小時。此後，所得溶液濃縮，得到褐色固體。此固體溶解於無水甲醇(400 mL)中，且溶液冷卻至0℃。三乙胺(57 g，552 mmol)添加至反應混合物中，且其在室溫下再攪拌2小時。此後，反應混合物在減壓下濃縮至乾。殘餘物用二氯甲烷(300 mL)稀釋且用水(200 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物用己烷(200 mL)濕磨，得到呈白色固體狀之**112a**，產率58% (19.1 g)：mp 72-74℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.13 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.93 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 3.77 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)；(APCI+) *m/z* 180.1 (M+H)。

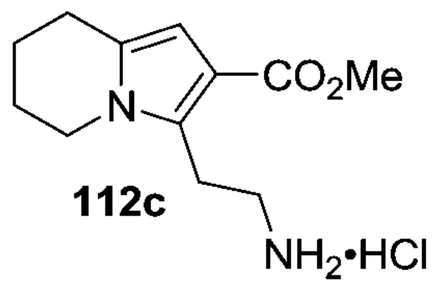
實例112b　3-(氰基甲基)-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**112b**



112b

500 mL三頸圓底燒瓶裝備有加料漏斗、溫度計且饋入**112a** (6.70 g，37.4 mmol)、碘乙腈(12.5 g，74.9 mmol)、七水合硫酸鐵(II) (5.20 g，18.7 mmol)及二甲亞碸(250 mL)。使用水浴，過氧化氫(35%，18.2 g，187 mmol)在室溫下在1小時內經由注射泵逐滴添加至混合物中。七水合硫酸鐵(II) (2至3當量)分部份添加至反應混合物中，保持溫度在25℃至35℃之間，直至反應混合物之顏色為深紅色。若TLC展示反應未結束，則以相同方式添加更多過氧化氫(2-3當量)及更多七水合硫酸鐵(II) (1-2當量)，直至反應結束。此後，反應混合物分配於飽和碳酸氫鈉溶液(200 mL)與乙酸乙酯(400 mL)之間。有機層分離，且水層用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層用飽和硫代硫酸鈉溶液(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析來純化，得到呈黃色油狀之**112b**，產率78% (6.40 g)：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.94 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)；(APCI+) *m/z* 219.3 (M+H)。

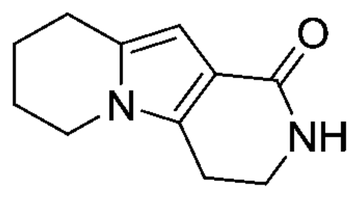
實例112c 3-(2-胺基乙基)-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯鹽酸鹽**112c**



112c

在室溫下在50 psi氫氣下，3-(氰基甲基)-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**112b**在乙醇及乙酸乙酯中在鹽酸存在下用氧化鉑催化劑氫化隔夜，得到**112c** (380 mg，1.74 mmol)，其直接用於下一步中。

實例112d　3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-*b*]吲哚嗪-1(2*H*)-酮**112d**



112d

裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入3-(2-胺基乙基)-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯鹽酸鹽**112c** (以上製備，估計1.74 mmol，假定產率定量)、乙醇鈉(354 mg，5.22 mmol)及乙醇(20 mL)。混合物在55℃下攪拌5小時。此後，反應混合物在減壓下濃縮且殘餘物分配於乙酸乙酯(200 mL)與水(100 mL)之間。有機層分離，且水層用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析來純化，得到呈白色固體狀之**112d**，產率67% (220 mg)：mp 195-197℃；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.76 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.78 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 3.35 (m, 2H), 2.66 (m, 4H),1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)；(APCI+) *m/z* 191.3 (M+H)。

實例112e　3-溴-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚

嗪-2(1H)-基)異菸鹼醛**112e**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、3,5-二溴異菸鹼醛(400 mg，1.5 mmol)、**112d** (142 mg，0.76 mmol)及碳酸銫(176 mg，1.5 mmol)。添加Xantphos (40 mg，0.08 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (70 mg，0.08 mmol)，且反應混合物在100℃下加熱5小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物在急驟管柱上，用DCM:MeOH (20:1)溶離來純化，得到**112e** (200 mg，70%)。MS: [M+H]。

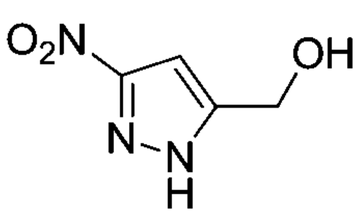
實例112f3-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)異菸鹼醛**112f**

向密封管饋入含**112e** (200 mg，0.53 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**1011** (240 mg，0.51 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (42 mg，0.05 mmol)、K_3PO_4 (230 mg，1 mmol)及NaOAc (80 mg，1 mmol)之CH_3CN (5 mL)及H_2O (1.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用10:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**112f** (138 mg，40%)。MS: $[M+H]^+$ 635。

實例112　2-(4-(羥基甲基)-5-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**112**

112f (130 mg，0.20 mmol)及$NaBH_4$ (20 mg，0.5 mmol)於MeOH (5 mL)中之混合物在0℃下攪拌0.5小時。混合物用水淬滅且用EtOAc (5 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**112** (48 mg，34%)。LCMS: $[M+H]^+$:637。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.58 (s,1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.4, 1H), 7.37-7.36 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.54 (t, *J*=6.5, 2H), 4.45 (t, *J*=5.5, 2H), 4.36-4.35 (m, 2H), 4.00-3.79 (m, 4H), 3.59 (s, 3H) , 3.43-3.41 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 6H), 2.70 (t, *J*=6.0, 2H) , 2.39-2.38 (m, 4H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H)。

實例113a　(3-硝基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇**113a**

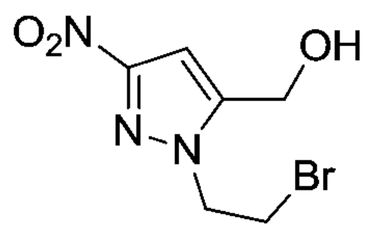


113a

裝備有機械攪拌器、加料漏斗及氮氣入口之3 L三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入3-硝基吡唑-5-甲酸(28.0 g，178 mmol)及THF (420 mL)並使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃。硼烷-THF複合物溶液(1.0 M，535 mL，535 mmol)以維持內部反應溫度低於5℃之速率添加。添加結束後，移除冷卻浴且反應物在室溫下攪拌18小時。此後，反應物使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃，添加水(70 mL)及4N鹽酸(70 mL)且反應物在回流下攪拌1小時，以破壞硼烷與吡唑之複合物。反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至約30 mL體積。添加乙酸乙酯(175 mL)且混合物攪拌15

分鐘。水層分離且用乙酸乙酯(4×200 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥，乾燥劑藉由過濾來移除，且濾液在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之(3-硝基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇**113a**，產率94% (24.0 g)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.90 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.58 (t, 1H, *J*=5.4 Hz), 4.53(d, 2H, *J*=5.1 Hz)；MS (ESI+) *m/z* 144.0 (M+H)。

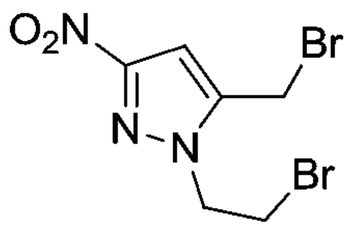
實例113b (1-(2-溴乙基)-3-硝基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇**113b**



113b

裝備有機械攪拌器及溫度調節器之1 L三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**113a** (25.0 g，175 mmol)、DMF (250 mL)及碳酸銫(70.0 g，215 mmol)，在104℃下加熱5分鐘。反應混合物接著使用冰/丙酮浴冷卻至0℃且逐份添加二溴乙烷(329 g，1.75 mol)(無放熱)。反應物在0℃下攪拌1小時，接著在室溫下攪拌4小時。此後，緩慢添加KH_2PO_4 (40 g)於水(400 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯(450 mL)且水層分離並用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且乾燥劑藉由過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之粗**113b**，產率86% (37.5 g)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (s, 1H), 4.82 (d, 2H, *J*=5.4 Hz), 4.66 (t, 2H, *J*=6.3 Hz), 3.83 (t, 2H, *J*=6.3 Hz)；MS (ESI+) *m/z* 249.9 (M+H)。

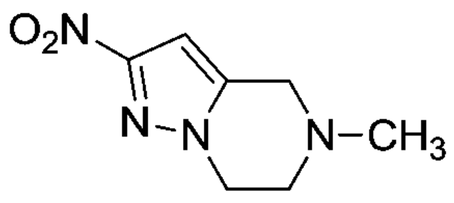
實例113c　1-(2-溴乙基)-5-(溴甲基)-3-硝基-1*H*-吡唑**113c**



113c

裝備有磁性攪拌器、氮氣入口及回流冷凝器之500 mL三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**113b** (37.0 g，148 mmol)及氯仿(160 mL)。反應物使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃且逐份添加三溴化磷(40.0 g，148 mmol)。冷卻浴移除且反應物在回流下攪拌2小時。此後，反應物冷卻至-5℃且添加飽和碳酸氫鈉水溶液(250 mL)，直至達到pH 8.5。混合物用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取且合併之有機層用飽和碳酸鈉水溶液(2×50 mL)、鹽水(75 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且乾燥劑藉由過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，得到黃色殘餘物，其在平緩加熱下溶解於二氯甲烷(60 mL)中。添加己烷(約20 mL)且溶液變混濁。混合物加熱，直至固體沈澱形成，添加二氯甲烷(9 mL)且溶液變澄清。溶液冷卻至室溫且4小時後，所得晶體藉由真空過濾來收集。濾餅用冰冷二氯甲烷:己烷之1:2 混合物(2×20 mL)洗滌，得到1-(2-溴乙基)-5-(溴甲基)-3-硝基-1*H*-吡唑(19.7 g)。合併之濾液蒸發且再進行該程序，得到另外9.70 g 1-(2-溴乙基)-5-(溴-甲基)-3-硝基-1H-吡唑。固體合併且在高真空下乾燥18小時，得到呈白色晶體狀之1-(2-溴乙基)-5-(溴甲基)-3-硝基-1*H*-吡唑**113c**，產率57% (26.0 g)：mp 95-97℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (s, 1H), 4.63 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 4.54 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, *J*=6.0 Hz)。

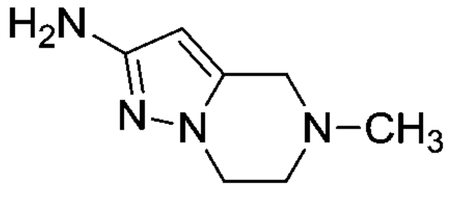
實例113d　5-甲基-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡嗪**113d**



113d

向裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之1 L單頸圓底燒瓶饋入THF (350 mL)、**113c** (10.0 g，32.2 mmol)、2M甲胺之THF溶液(113 mL，225 mmol)且在室溫下攪拌72小時。此後，反應物在減壓下濃縮至乾，且所得固體同乙酸乙酯(75 mL)與10%碳酸鉀水溶液(75 mL)之混合物一起攪拌。水層分離且用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取。合併之有機萃取物相繼用10%碳酸鉀水溶液(75 mL)及鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除，且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**113d**，產率97% (5.70 g)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.62 (s, 1H), 4.28 (t, 2H, *J*=5.4 Hz), 3.67 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, *J*=5.4 Hz), 2.52 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 183.0 (M+H)。

實例113e　5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-胺**113e**

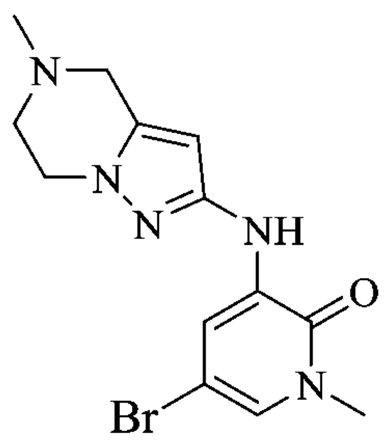


113e

500 mL帕爾反應瓶用氮氣淨化且饋入10%鈀/碳(50%濕，800 mg乾重)及**113d** (4.00 g，2.20 mmol)於乙醇(160 mL)中之溶液。該瓶連接至帕爾氫化器，抽空，饋入氫氣至45 psi之壓力且震盪2小時。此後，抽空氫氣，且氮氣饋入瓶中。添加CELITE® 521 (1.0 g)，且混合物經

由CELITE® 521墊過濾。濾餅用乙醇(2×75 mL)洗滌，且合併之濾液在減壓下濃縮至乾，得到呈橙色固體狀之**113e** (3.31 g)，產率99%：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.34 (s, 1H), 3.98 (t, 2H, *J*=5.4 Hz), 3.52 (s, 3H), 2.84 (t, 2H, *J*=5.7 Hz), 2.45 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 153.1 (M+H)。

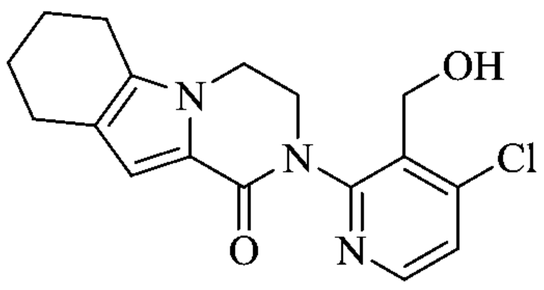
實例113f5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1*H*)-酮**113f**



113f

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**113e** (1.02 g，6.7 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(2.15 g，8.1 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (610 mg，0.67 mmol)、2,2-雙(二苯基膦基)-1,1-聯萘(775 mg，1.34 mmol)、碳酸銫(4.37 g，13.6 mmol)及1,4-二噁烷(30 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(15:1，V/V)溶離來純化，得到呈白色固體狀之**113f** (380 mg，14%)。LCMS: $[M+H]^+$ 338。

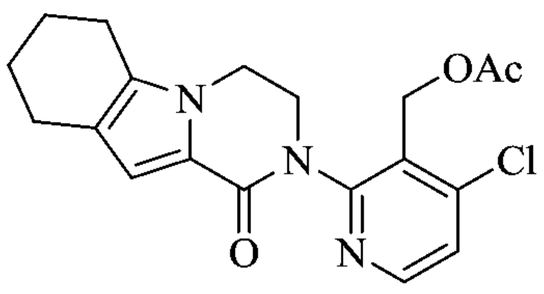
實例113g 2-(4-氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**113g**



113g

在10℃下向4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**103b** (1.0 g，3.0 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(380 mg，9.0 mmol)且混合物再攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(1 mL)淬滅且濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(50 mL)中且用水(10 mL)洗滌。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之**113g** (900 mg，90%)。MS: $[M+H]^+$ 332。

實例113h 乙酸(4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**113h**

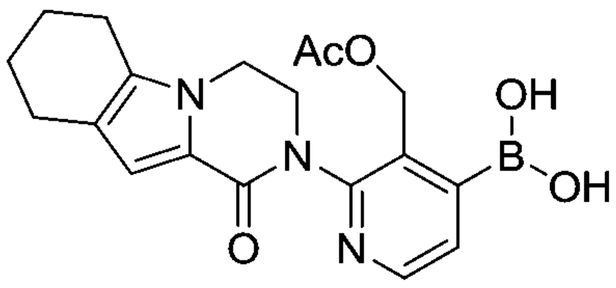


113h

向**113g** (900 mg，2.7 mol)及三乙胺(900 mg，9.0 mol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物逐滴添加乙醯氯(600 mg，6.0 mol)，同時在室溫下攪拌，且再攪拌1小時。反應混合物濃縮且藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷溶離來純化，得到呈白色固體狀之**113h** (950 mg，94%)。MS: $[M+H]^+$ 374。

實例113i 乙酸(2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-

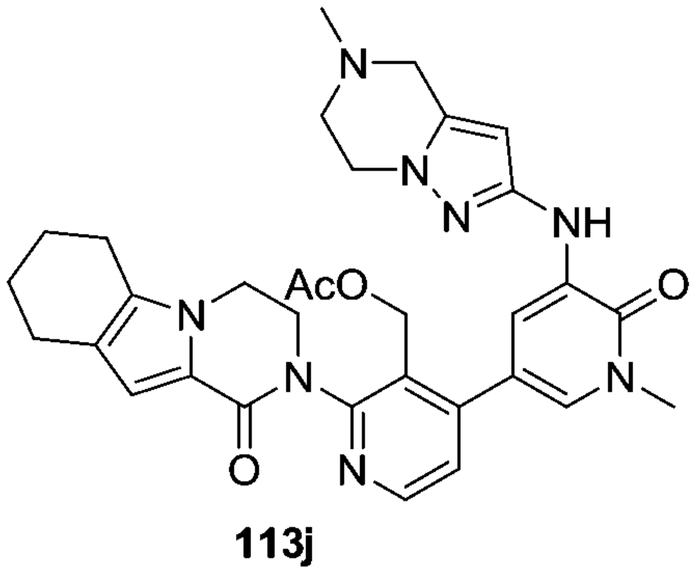
2(1H)-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-3-基)甲酯**113i**



113i

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**113h** (950 mg，2.5 mmol)、Pin_2B_2 (1.6 g，2.0當量，5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (230 mg，0.1當量，0.25 mmol)、X-phos (232 mg，0.2當量，0.5 mmol)、AcOK (735 mg，3當量，7.5 mmol)及二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物加熱至65℃，保持14小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用PE/EA=3/1 (10 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**113i** (950 mg，87%)。MS: $[M+H]^+$ 383。

實例113j乙酸(4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1*H*)-基)吡啶-3-基)甲酯**113j**



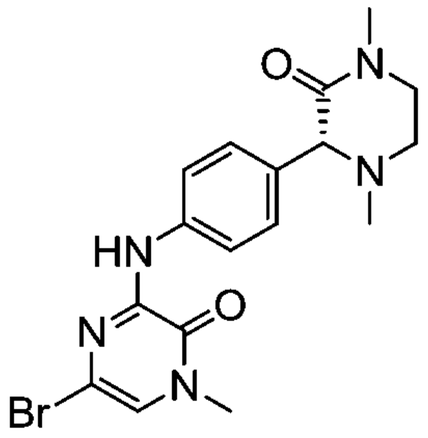
113j

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**113f** (190 mg，0.56 mmol)、**113i** (215 mg，0.56 mmol)、Pd (dppf)Cl_2 (47 mg，0.056 mmol)、1.0 M NaOAc (93 mg，1.12 mmol，2.0當量)、1.0 M K_3PO_4 (240 mg，1.12 mmol，2.0當量)及乙腈(3 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(10:1，V/V)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**113j** (300 mg，94%)。LCMS: $[M+H]^+$ 597。

實例113　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2*H*)-酮**113**

113j (300 mg，0.50 mmol)及$LiOH{\cdot}H_2O$ (120 mg，2.50 mmol)於^{i}PrOH/THF (1:1，3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在30℃下攪拌2小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (10 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**113** (91 mg，32%)。LCMS: $[M+H]^+$ 555。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J*=5.0, 1H), 7.95 (d, *J*=5.0, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.69 (s,1H), 5.01-5.02 (m, 1H), 4.61-4.62 (m, 1H), 4.48-4.49 (m, 1H), 4.32-4.33 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.86-3.87 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.59 (m, 2H), 2.88 (t, *J*=6.0, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.89-1.90 (m, 2H), 1.78-1.79 (m, 2H)。

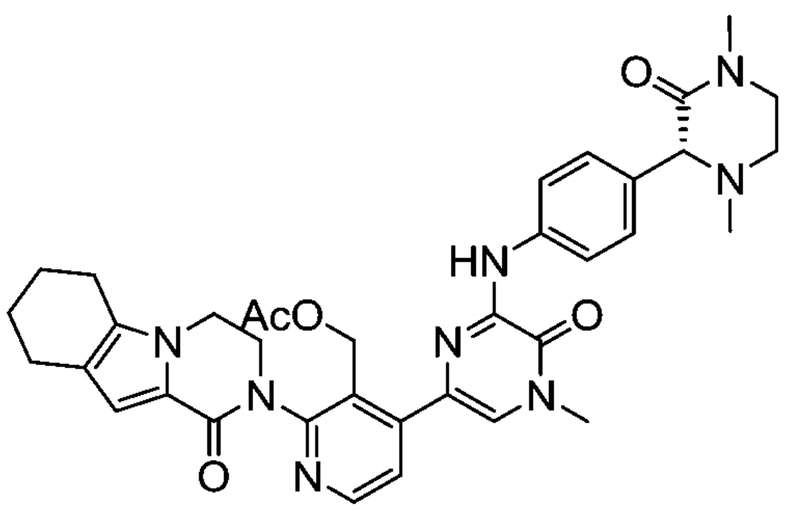
實例114a　(*R*)-5-溴-3-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基胺基)-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮**114a**



114a

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入(*R*)-3-(4-胺基苯基)-1,4-二甲基哌嗪-2-酮(1.08 g，5 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(1.47 g，5.5 mmol)、二異丙基乙胺(1.94 g，15 mmol)及^{i}PrOH (20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱隔夜。冷卻至室溫後，添加水(20 mL)，且混合物用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。有機層分離，合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(10:1，V/V)溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**114a** (1.8 g，90%)。LCMS: $[M+H]^+$ 406。

實例114b　乙酸(*R*)-(4-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1*H*)-基)吡啶-3-基)甲酯**114b**



114b

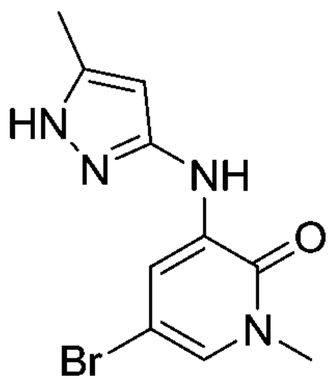
向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**114a** (228 mg，0.56 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-

2(1*H*)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (215 mg，0.56 mmol)、Pd (dppf)Cl_2 (47 mg，0.056 mmol)、1.0 M NaOAc (93 mg，1.12 mmol，2.0當量)、1.0 M K_3PO_4 (240 mg，1.12 mmol，2.0當量)及乙腈(3 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(10:1，V/V)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**114b** (360 mg，96%)。LCMS: $[M+H]^+$ 665。

實例114 (*R*)-2-(4-(6-(4-(1,4-二甲基-3-側氧基哌嗪-2-基)苯基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2*H*)-酮**114**

114b (360 mg，0.54 mmol)及$LiOH \cdot H_2O$ (138 mg，2.76 mmol)於^{i}PrOH/THF (1:1，3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在30℃下攪拌2小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (10 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**114** (72 mg，21%)。LCMS: $[M+H]^+$ 623。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J*=4.5, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.36 (d, *J*=8.0, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.12-5.14 (m, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.89-3.90 (m, 1H), 3.72-3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.21-3.22 (m, 1H), 3.01-3.03 (m, 4H), 2.71-2.56 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.79-1.80 (m, 2H)。

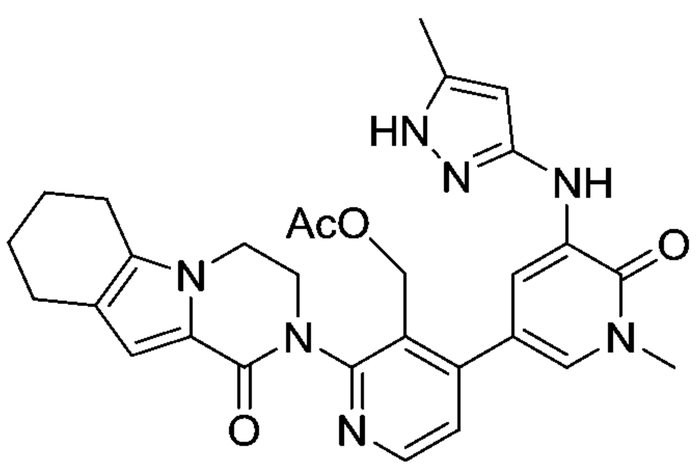
實例115a 5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**115a**



115a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、5-甲基-1H-吡唑-3-胺(1 g，10 mmol) (1)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(4 g，15 mmol) (2)及碳酸銫(6.4 g，20 mmol)。添加Xantphos (400 mg，0.8 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (700 mg，0.8 mmol)，且反應混合物在100℃下加熱5小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物在急驟管柱上，用DCM:MeOH (20:1)溶離來純化，得到**115a** (1.0 g，35%)。MS: $[M+H]^+$ 283。

實例115b 4-(1-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**115b**



115b

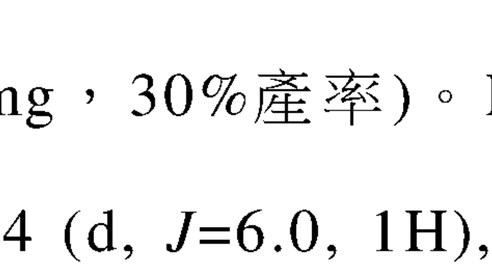
向密封管饋入含**115a** (280 mg，1 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (420 mg，1.1 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (41 mg，0.056 mmol)、K_3PO_4

(100 mg)及NaOAc (50 mg)之CH_3CN (10 mL)及H_2O (3 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用10:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**115b**，產率35% (190 mg)。MS: $[M+H]^+$ 542。

實例115　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**115**

向100 mL單頸圓底燒瓶饋入含**115b** (190 mg，0.35mol)之THF/iPA/H_2O (5 mL/5 mL/2 mL)及LiOH (85 mg，3.5 mmol)，同時攪拌。此混合物在50℃下攪拌0.5小時。接著添加20 mL H_2O且混合物用EA (30 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到黃色固體，其進一步藉由逆相製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之**115** (48 mg，30%產率)。LCMS: $[M+H]^+$ 500。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J*=6.0, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=6.0, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.59-3.86 (m, 7H), 3.69 (s, 3H), 2.57-2.56 (m, 4H), 2.25 (s, 3H) 1.88-1.77 (m, 4H)。

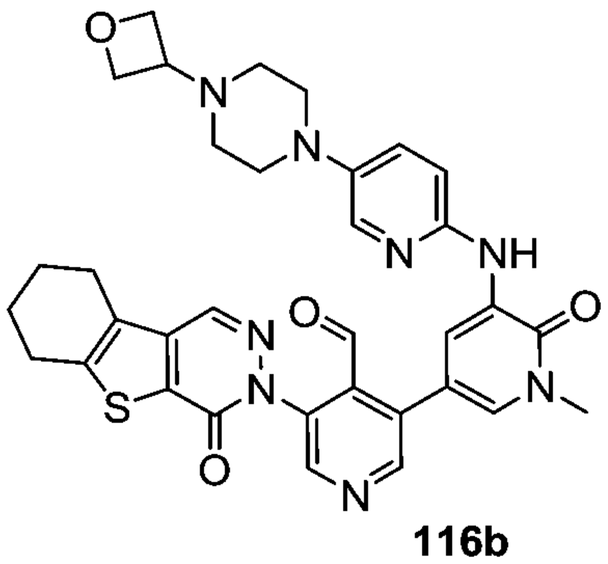
實例116a　3-溴-5-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-4-甲醛**116a**



116a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、3,5-二溴異菸鹼醛(200 mg，0.76 mmol)、8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-6-酮**191d** (160 mg，0.76 mmol)及碳酸銫(176 mg，1.5 mmol)。添加碘化亞銅CuI (100 mg，0.76 mmol)及4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(127 mg，0.52 mmol)，且反應混合物在100℃下加熱5小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物在急驟管柱上，用EtOAC/PE (1:2)溶離來純化，得到**116a** (80 mg，30%)。MS: $[M+H]^+$ 390。

實例116b 3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-4-甲醛**116b**



116b

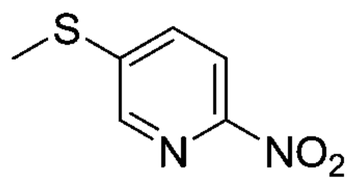
向密封管饋入含**116a** (80 mg，0.20 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**1011** (96 mg，0.20 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (18 mg，0.02 mmol)、K_3PO_4 (30 mg)及NaOAc (20 mg)之CH_3CN (5 mL)及H_2O (1 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由

急驟管柱層析，用10:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到**116b**，產率35%(46 mg)。MS: $[M+H]^+$ 651。

實例116　4-羥基甲基-3-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-5-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶**116**

向0℃下**116b** (46 mg，0.07 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(20 mg，0.7 mmol)且攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(1.0 mL)淬滅且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**116** (12 mg，28%)。LCMS: $[M+H]^+$ 653。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.60 (s,1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=2.0 ,1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=3.0, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.46-4.44 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.06 (t, *J*=4.5, 4H), 2.94-2.93(m, 2H), 2.85-2.84 (m, 2H), 2.38(t, *J*=4.0, 4H), 1.89-1.84 (m, 4H)。

實例117a　5-(甲基硫基)-2-硝基吡啶**117a**

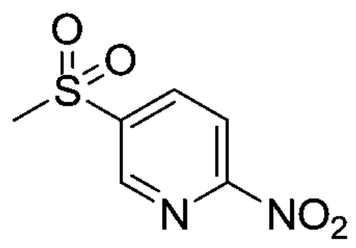


117a

在0℃下向5-氯-2-硝基吡啶(3 g，18 mmol)於MeOH (20 mL)中之混合物添加甲烷硫醇鈉(1.4 g，20 mmol)且混合物在20℃下攪拌2小時。所得懸浮液過濾且用水洗滌，並在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之粗**117a** (2 g，66%)，未經純化即用於下一步中。MS: $[M+H]^+$

171。

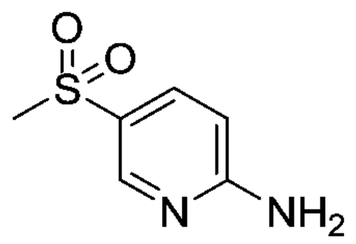
實例117b　5-(甲基磺醯基)-2-硝基吡啶**117b**



117b

向**117a** (260 mg，0.5 mmol)於乙酸(15 mL)中之混合物中添加H_2O_2 (30%水溶液) (7.5 mL)且反應混合物在25℃下攪拌隔夜。反應溶液傾倒至水中且用EtOAC萃取並濃縮成淺黃色液體，藉由矽膠，使用(EtOAC/PE:1:3)來純化，得到**117b** (2 g，86%)。MS: $[M+H]^+$ 203。

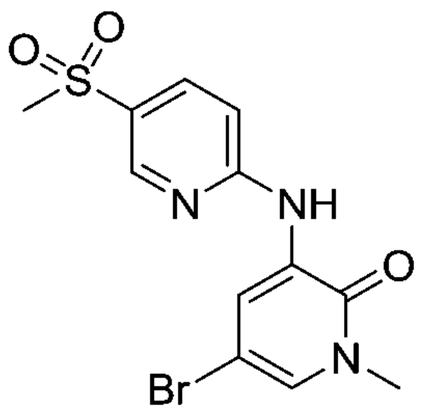
實例117c　5-(甲基磺醯基)吡啶-2-胺**117c**



117c

117b (2 g，10 mmol)、MeOH (10 mL)、Pd/C (120 mg)於甲醇(8 mL)中之混合物在25℃下在H_2 (50 Psi)下攪拌隔夜。Pd/C藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**117c** (1.7 g，98%)。MS: $[M+H]^+$ 173。

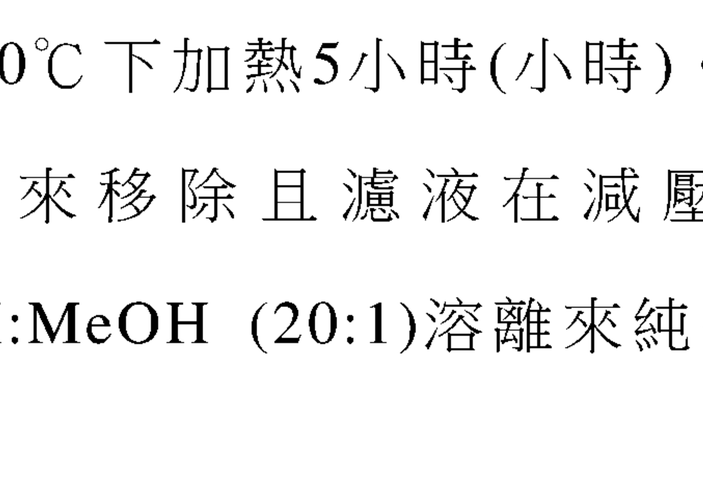
實例117d　5-溴-1-甲基-3-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**117d**



117d

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、**117c** (1.7 g，10 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(5.2 g，20 mmol)及碳酸銫(6.4 g，20 mmol)。添加Xantphos (300 mg，0.8 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (500 mg，0.8 mmol)，且反應混合物在100℃下加熱5小時(小時)。此後，反應物冷卻至室溫。混合物藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在急驟管柱上，用DCM:MeOH (20:1)溶離來純化，得到**117d** (1 g，30%)。MS: $[M+H]^+$ 358。

實例117e　乙酸(4-(1-甲基-5-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**117e**



117e

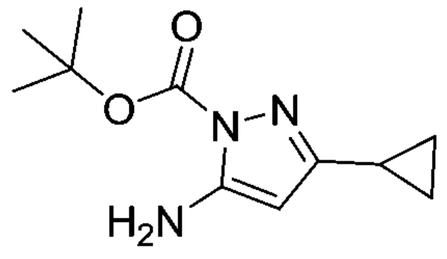
向密封管饋入含**117d** (100 mg，0.28 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-

2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (115 mg，0.3 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (25 mg，0.03 mmol)、K_3PO_4 (126 mg，0.6 mmol)及NaOAc (60 mg，0.6 mmol)之MeCN (8 mL)及H_2O (1 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠急驟管柱，用DCM:MeOH (20:1)溶離來純化，得到**117e** (100 mg，40%)。MS: $[M+H]^+$ 617。

實例117　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(甲基磺醯基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**117**

向100 mL單頸圓底燒瓶化合物饋入含**117e** (100 mg，0.2 mol)之THF/iPA/H_2O (5 mL/5 mL/2 mL)及LiOH (50 mg，2 mmol)，同時攪拌。此混合物在50℃下攪拌0.5小時。接著添加20 mL H_2O且混合物用EA (30 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到黃色固體，其藉由逆相製備型HPLC進一步純化，得到呈白色固體狀之**117** (72 mg，90%產率)。MS: $[M+H]^+$ 575。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (s, 1H), 8.84 (d, *J*=2.0,1H), 8.60 (d, *J*=2.5, 1H), 8.50 (d, *J*=2.5, 1H), 7.98 (dd, *J*=2.5, 4.0, 1H), 7.69 (d, *J*=2.4, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=9.0, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.99 (t, *J*=4.5, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.26-4.11 (m, 3H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 4H)。

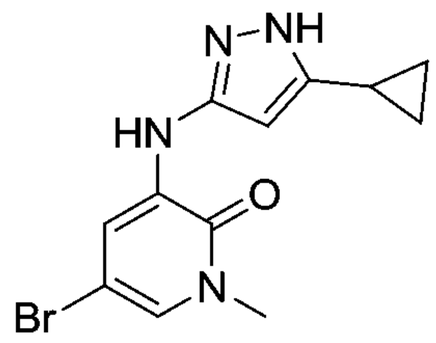
實例118a　5-胺基-3-環丙基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯**118a**



118a

向3-環丙基-1H-吡唑-5-胺(0.25 g，2 mmol)及K_2CO_3 (0.828 g，6 mmol)於THF (5 mL)中之混合物添加含$(Boc)_2O$ (0.436 g，2 mmol)之THF (5 mL)。反應混合物在室溫下攪拌15小時。其接著過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱，用6:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈白色固體狀之**118a** (240 mg，54%)。LCMS: $(M\text{-}Boc)^+$ 124。

實例118b 5-溴-3-(3-環丙基-1H-吡唑-5-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**118b**

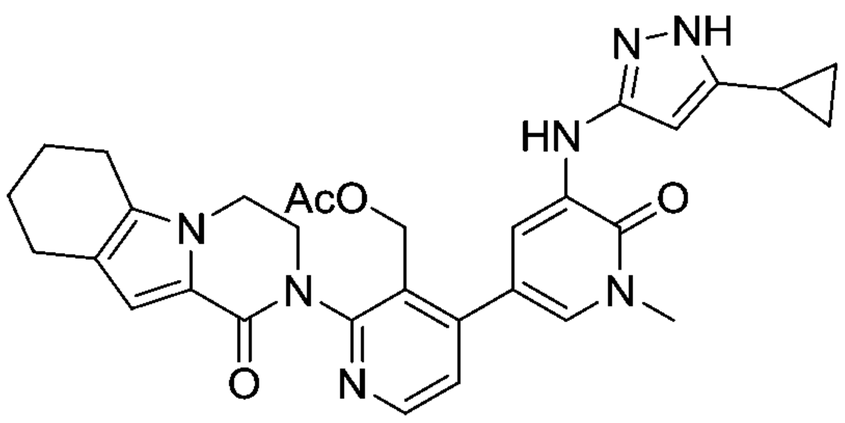


118b

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、**118a** (455 mg，1.95 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.40 g，1.5 mmol)及碳酸銫(1.22 g，3.75 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加XantPhos (87 mg，0.15 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (70 mg，0.075 mmol)，且反應混合物在回流下加熱15小時。此後，反應物冷卻至室溫，分配於乙酸乙酯(30 mL)與水(30 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在急驟管柱上，用50:1 DCM/MeOH溶離

來純化，得到呈黃色固體狀之**118b** (320 mg，50%)。LCMS: $(M+H)^+$ 309。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J=2.5, 1H), 7.35 (d, J=2.5, 1H), 5.77 (d, J=2, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)。

實例118c　乙酸(4-(5-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**118c**



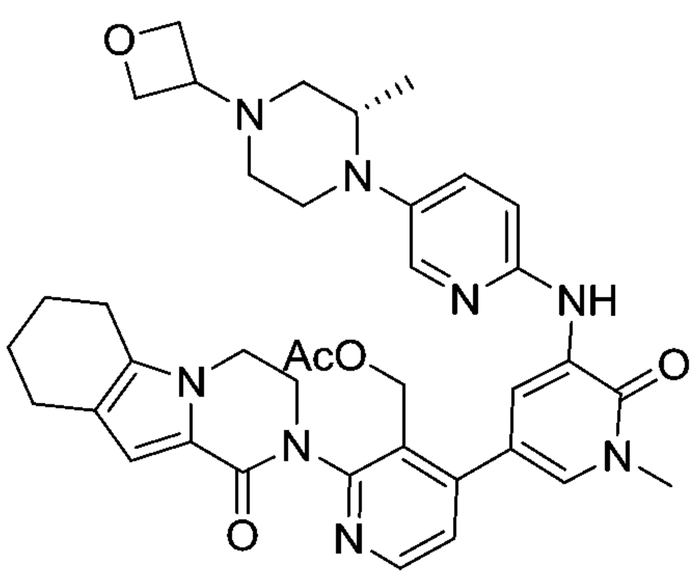
118c

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**118b** (310 mg，1 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (385 mg，1 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (80 mg，0.1 mmol)、K_3PO_4 (424 mg，2 mmol)、NaOAc (165 mg，2 mmol)、CH_3CN (15 mL)及水(1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱3小時。其在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1，V/V)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**118c** (400 mg，68%)。LCMS: $[M+H]^+$ 569。

實例118　2-(4-(5-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**118**

118c (350 mg，0.62 mmol)及$LiOH \cdot H_2O$ (260 mg，6.2 mmol)於$^{i}PrOH$/THF (1:1，3 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (10 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**118** (200 mg，54%)。LCMS: $[M+H]^+$ 526。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=5, 1H), 8.05 (d, *J*=2, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=2, 1H), 7.31 (d, *J*=5, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.81 (d, *J*=2, 1H), 4.95 (t, *J*=5, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 4.19-4.21 (m, 3H), 3.85-3.87 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.61-2.62 (m, 1H), 2.56-2.57 (m, 1H), 2.48-2.49 (m, 2H), 1.81-1.82 (m, 3H), 1.70-1.71 (m, 2H), 0.88-0.89 (m, 2H), 0.63-0.64 (m, 2H)。

實例119a 乙酸(*S*)-(4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**119a**



119a

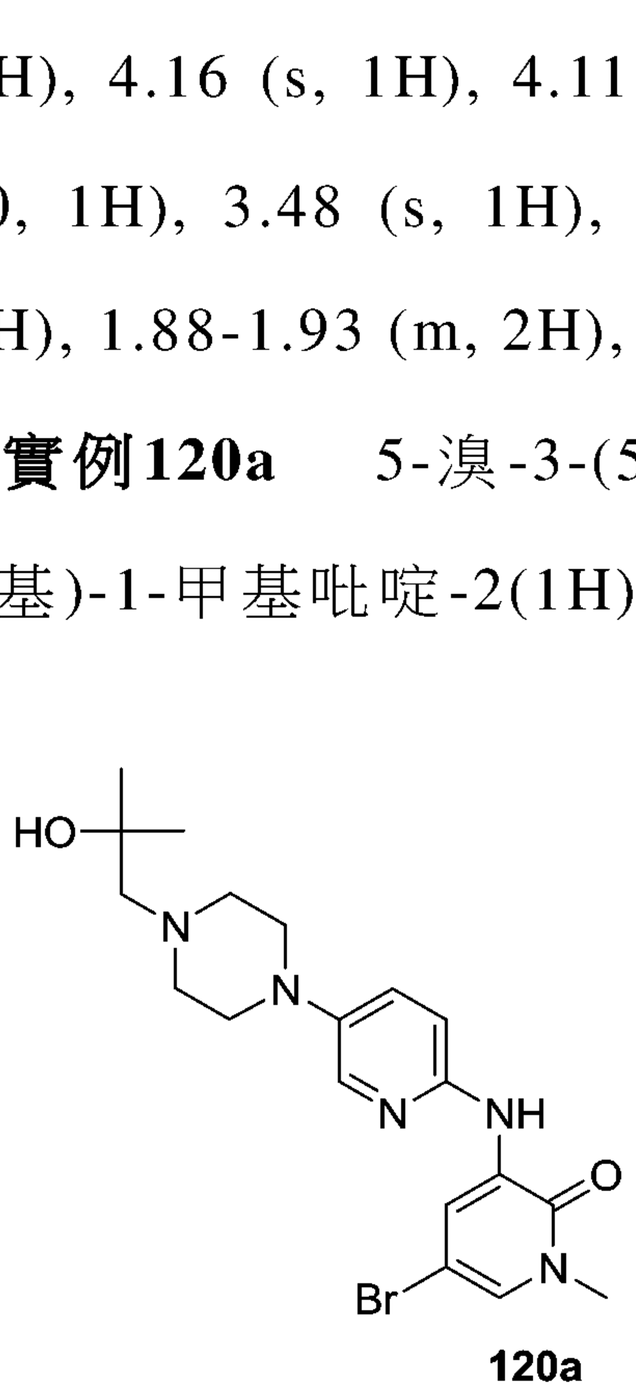
根據如關於**118c**所述之程序，乙酸(2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)

吡啶-3-基)甲酯**113i** (250 mg)與(*S*)-5-溴-1-甲基-3-(3-甲基-5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**130e** (233 mg)反應，得到呈黃色固體狀之**119a** (230 mg，62%)。LCMS: $[M+H]^+$ 693。

實例119 (*S*)-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**119**

根據如關於**118**所述之程序，用含$LiOH \cdot H_2O$之$^{i}PrOH$/THF (1:1)及H_2O使**119a**進行乙酸酯水解，得到呈白色固體狀之**119** (184 mg，85%)。LCMS: $[M+H]^+$ 651。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=2.5, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.0, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0, 1H), 7.33 (d, *J*=7.0, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, *J*=9.0, 1H), 5.04-5.06 (m, 1H), 4.62-4.73 (m, 5H), 4.51 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (t, *J*=6.0, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 7H), 2.24 (m,1H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 0.99 (d, *J*=6.5, 3H)。

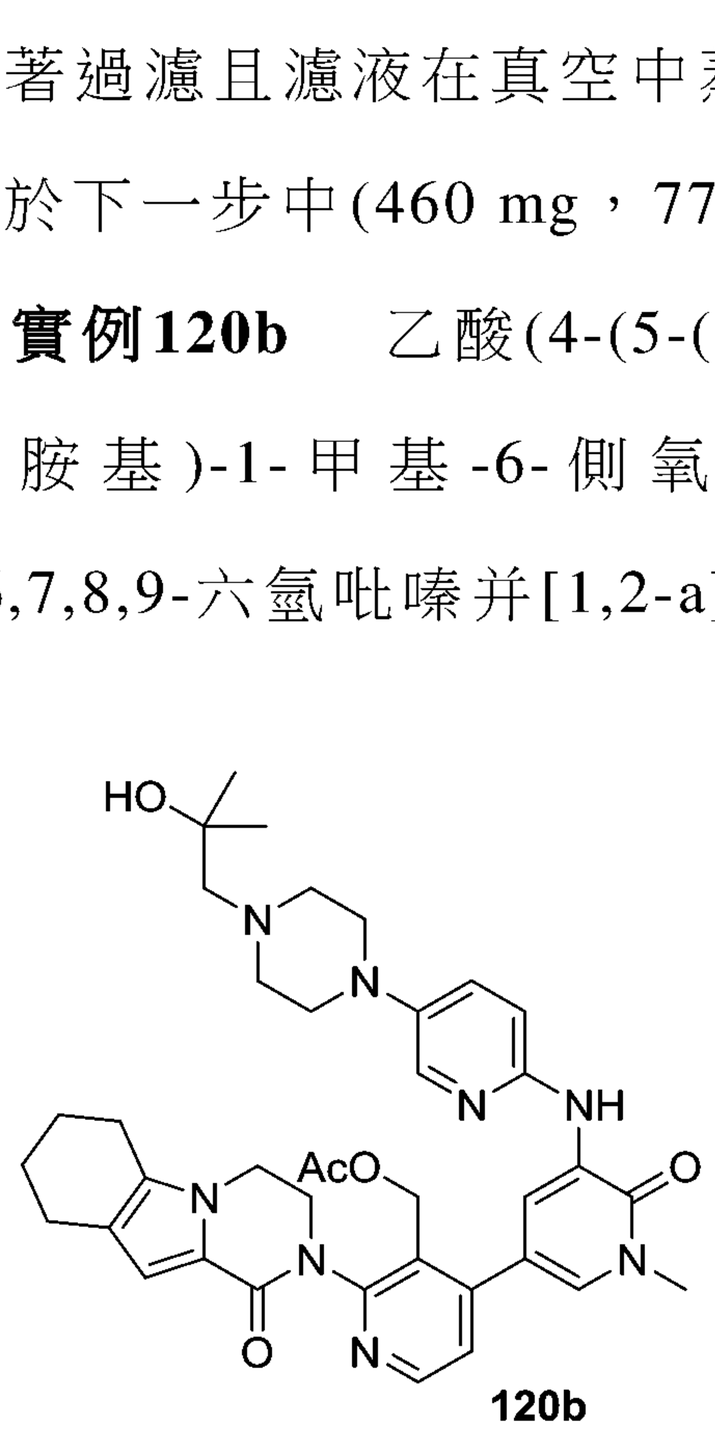
實例120a 5-溴-3-(5-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**120a**



120a

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入5-溴-1-甲基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**101j** (500 mg，1.37 mmol)、2,2-二甲基環氧乙烷(990 mg，13.7 mmol)、Cs_2CO_3 (1.3 g，4.11 mmol)及CH_3CN (15 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱15小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。由此獲得之粗**120a**未經進一步純化即用於下一步中(460 mg，77%)。LCMS: $[M+H]^+$ 437。

實例120b　乙酸(4-(5-(5-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**120b**



120b

根據如關於製備**118c**所述之程序，**120a** (435 mg，1.0 mmol)與3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (383 mg，1 mmol)反應，得到**120b** (437 mg，63%)。LCMS: $[M+H]^+$ 696。

實例120　2-(4-(5-(5-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-

基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**120**

根據如關於製備**118**所述之程序，用含$LiOH·H_2O$之$^{i}PrOH$/THF (1:1)及H_2O使**120b**進行乙酸酯水解(70 mg，0.1 mmol)，得到呈灰色固體狀之**120** (27 mg，42%)。LCMS: $[M+H]^+$ 653。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, *J*=3, 1H), 8.50 (d, *J*=5, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=3, 1H), 7.46 (d, *J*=2, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=9,1H), 6.58 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.87-3.88 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.03-3.05 (m, 4H), 2.64-2.66 (m, 5H), 2.61-2.63 (m, 1H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.70-1.71 (m, 4H), 1.10 (s, 6H)。

實例121a　4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**121a**

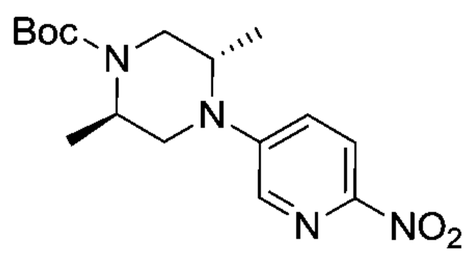
向燒瓶饋入含4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**103b** (88 mg，0.27 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (125 mg，0.27 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (18 mg，0.02 mmol)、K_3PO_4 (30 mg)之THF (5 mL)及H_2O (1 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物回流4小時，接著冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用10:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**121a** (90 mg，56%)。MS: $[M+H]^+$ 633。

實例121　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)

哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**121**

在0℃下，向**121a** (76 mg，0.12 mmol)於甲醇(4 mL)中之懸浮液中添加硼氫化鈉(20 mg，0.7 mmol)且攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(1.0 mL)淬滅且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**121** (56 mg，74%)。LCMS: $[M+H]^+$ 635。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, *J*=2.0, 1H), 8.57 (d, *J*=5.0, 1H), 7.93 (d, *J*=3.0, 1H), 7.85 (d, *J*=2.5, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=5.0, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=6.0, 1H), 6.81 (d, *J*=8.0, 1H), 6.67 (d, *J*=6.0, 1H), 5.08 (d, *J*=11.5, 1H), 4.67-4.72 (m, 4H), 4.51 (d, *J*=12.0, 1H), 4.35 (t, *J*=12.0, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.16-3.17 (m, 4H), 2.70-2.74 (m, 4H), 2.52-2.53 (m, 4H), 1.94-1.95 (m, 2H), 1.84-1.86(m, 2H)。

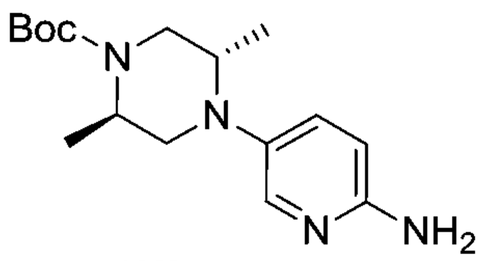
實例122a (*2R, 5S*)-2,5-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**122a**



122a

根據如關於化合物**101g**所述之程序，(*2R,5S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.5 g，6.0 mmol)與5-溴-2-硝基吡啶(1212 mg，6.0 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**122a** (1500 mg，75%)。LCMS: $[M+H]^+$ 337。

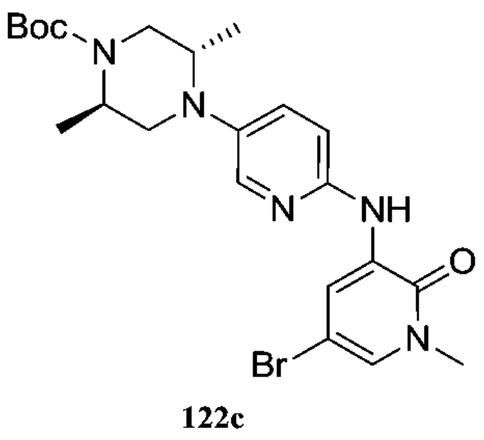
實例122b (*2R, 5S*)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**122b**



122b

根據如關於化合物**101h**所述之程序，**122a** (1.5 g，4.46 mmol)反應得到呈黃色固體狀之**122b** (1130 mg，83%)。LCMS: $[M+H]^+$ 307。

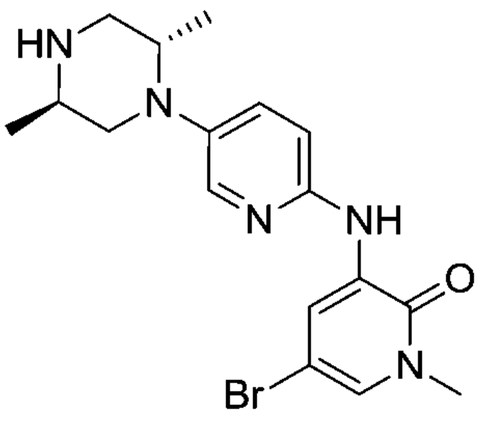
實例122c　(2R, 5S)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**122c**



122c

根據如關於化合物**101i**所述之程序，**122b** (766 mg，2.50 mmol)與3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(668 mg，2.50 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**122c** (978 mg，79%)。LCMS: $[M+H]^+$ 492。

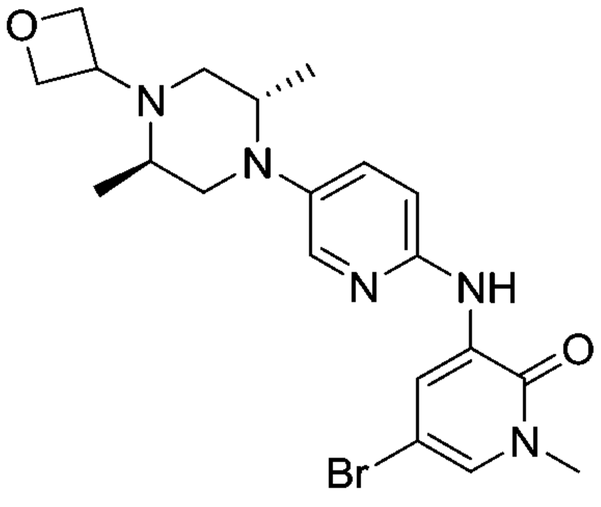
實例122d　(*2R, 5S*)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**122d**



122d

根據如關於化合物**101j**所述之程序，**122c** (978 mg，1.99 mmol)反應得到呈黃色固體狀之**122d** (700 mg，90%)。LCMS: $[M+H]^+$ 392。

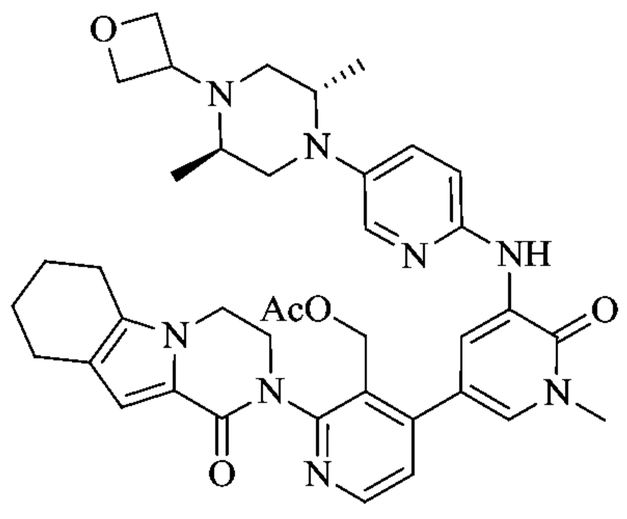
實例122e　5-溴-3-(5-((2S, 5R)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**122e**



122e

根據如關於化合物**101k**所述之程序，**122d** (700 mg，1.79 mmol)反應得到呈黃色固體狀之**122e** (723 mg，91%)。LCMS: $[M+H]^+$ 448。

實例122f乙酸(4-(5-(5-((2S, 5R)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**122f**



122f

根據如關於化合物**113j**所述之程序，**122e** (723 mg，1.62 mmol)與3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (613 mg，1.62 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**122f** (464 mg，41%)。LCMS: $[M+H]^+$ 707。

實例122　2-(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**122**

根據如關於化合物**113**所述之程序，用氫氧化鋰使**122f** (464 mg，0.66 mmol)水解，得到呈白色固體狀之**122** (83 mg，20%)。LCMS: $[M+H]^+$ 665。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J*=2.5, 1H), 8.51 (d, *J*=5.0,1H), 8.03 (d, *J*=2.5, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.5, 1H), 7.38 (d, *J*=5.0, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=9.0, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.68-4.61 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.48 (s, 1H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.80 (s, 2H), 0.91 (t, *J*=5.5, 6H)。

實例123a　(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷**123a**

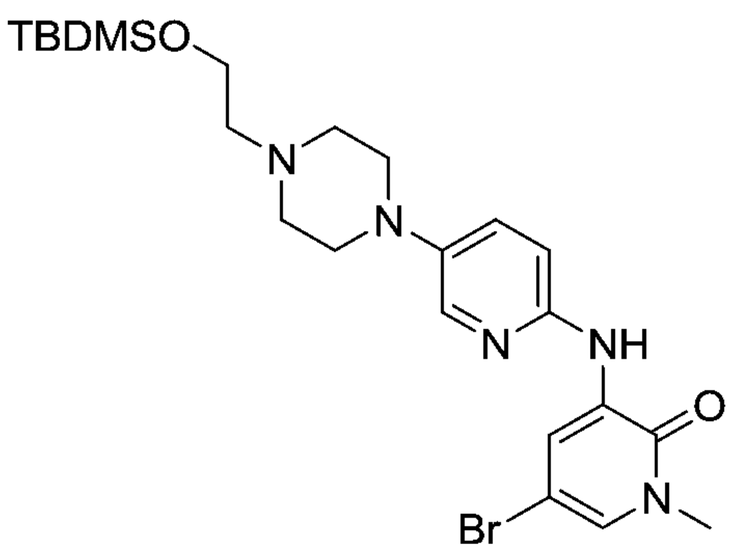


123a

向2-溴乙醇(5.0 g，40.3 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基氯矽烷(9.1 g，60.5 mmol)，接著添加三乙胺(8.14 g，80.6 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(49.2 mg，0.4 mmol)。混合物在室溫

下攪拌15小時且真空濃縮。殘餘物分配於1 N HCl與乙酸乙酯之間。水性部分用乙酸乙酯萃取。合併之水性部分用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮，得到黃色油狀物，其藉由管柱層析，用PE:EA (50:1)溶離來純化，得到呈無色油狀之**123a** (6.0 g，62.4%)。LCMS: $(M+H)^+$ 241。

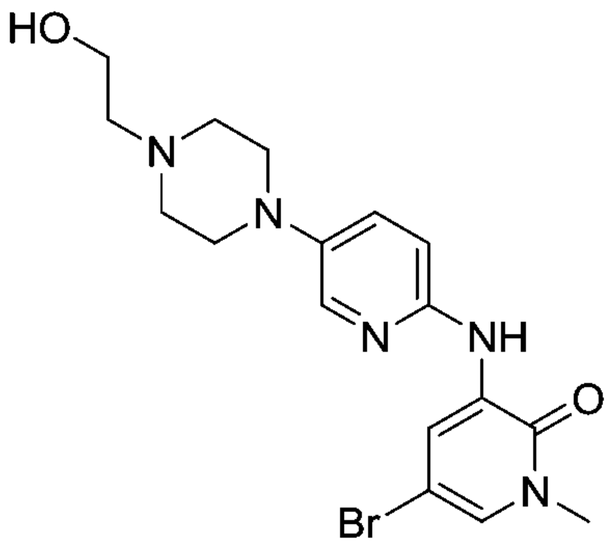
實例123b 5-溴-3-(5-(4-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**123b**



123b

向70℃下**123a** (231 mg，0.96 mmol)於MeCN (40 mL)中之懸浮液中添加5-溴-1-甲基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**101j** (350 mg，0.96 mmol)。反應混合物攪拌3天。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**123b** (452 mg，90%)。MS: $[M+H]^+$ 524.7。

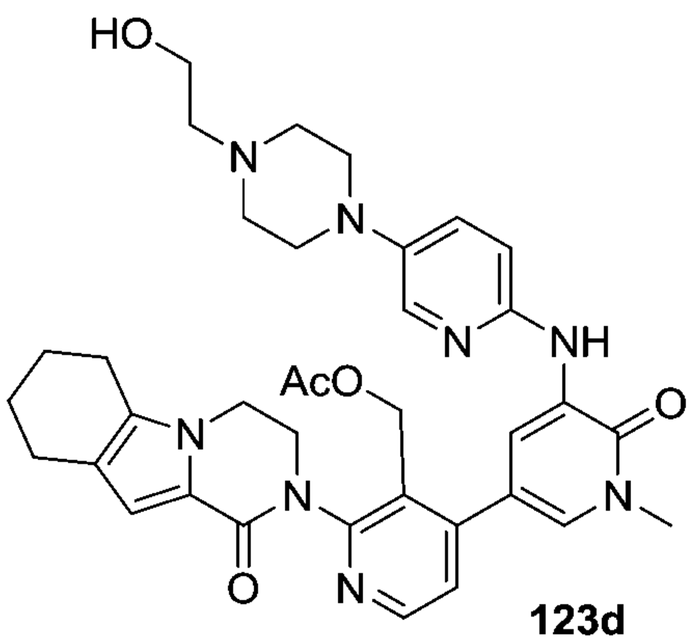
實例123c 5-溴-3-(5-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**123c**



123c

向室溫下**123b** (300 mg，0.57 mmol)於MeOH (20 mL)中之懸浮液中添加L(-)-樟腦磺酸(199 mg，0.86 mmol)。反應混合物攪拌隔夜。添加水(20 mL)且混合物用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之**123c** (325 mg，95%)。MS: $[M+H]^+$ 408.7。

實例123d　乙酸(4-(5-(5-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**123d**



123d

向密封管饋入**123c** (200 mg，0.49 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸

(**113i**) (188 mg，0.49 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg，0.049 mmol)、K_3PO_4 (208 mg，0.98 mmol)、NaOAc (133 mg，0.98 mmol)、H_2O (3 mL)及MeCN (50 mL)。混合物在110℃下加熱3小時。溶劑在真空中蒸發且殘餘物藉由矽膠層析，用30:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到**123d** (187 mg，57%)。MS: $[M+H]^+$ 667.7。

實例123　2-(4-(5-(5-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**123**

123d (187 mg，0.28 mmol)及LiOH (235 mg，5.6 mmol)於iPrOH/THF (1:1，3.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。其接著在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (5 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**123** (40 mg，31%)。MS: $[M+H]^+$ 625.4。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J*=2.5, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0, 1H), 7.92 (d, *J*=2.5, 1H), 7.82 (d, *J*=2.0, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=5.5, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=9.5, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.62 (d, *J*=10, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 5H), 3.15-3.12 (m, 4H), 2.74-2.54 (m, 10H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.79-1.78 (m, 3H)。

實例124a　4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a**

向2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (641 mg，2.9 mmol)及8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-6-酮**191d** (400 mg，1.94

mmol)於二噁烷(20 mL)中之懸浮液中添加K_2CO_3 (536 mg，3.88 mmol)、CuI (369 mg，1.94 mmol)及4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(471 mg，1.96 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得溶液30分鐘後，混合物在80℃下攪拌16小時。其冷卻至室溫且添加至H_2O (100 mL)中。水層分離且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在急驟管柱上，用PE:EA (5:1)溶離來純化，得到**124a** (230 mg，34%)。LCMS: $[M+H]^+$ 346

實例124b　4-[1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124b**

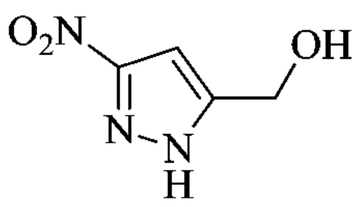
向圓底燒瓶饋入**124a**、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (271 mg，0.58 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (50 mg，0.06 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (323 mg，1.16 mmol)、THF (15 mL)及H_2O (5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在70℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由急驟管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**124b** (200 mg，53%)。LCMS: $[M+H]^+$ 651。

實例124　3-羥基甲基-4-[1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶**124**

4-[1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-

側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124b** (200 mg，0.31 mmol)、$NaBH_4$ (35 mg，0.92 mmol)及CH_3OH (10 mL)之混合物在25℃下攪拌1小時。混合物接著用CH_2Cl_2 (10 mL×2)萃取。合併之CH_2Cl_2萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**124** (100 mg，50%)。LCMS: $[M+H]^+$ 653。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.57 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 8.46-8.48 (m, 2 H), 7.88 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.37-7.39 (m, 1 H), 7.24 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 4.85-4.87 (m, 1 H), 4.55-4.57 (m, 2 H), 4.45-4.47 (m, 2 H), 3.67-4.39 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.42-3.45 (m, 1 H), 3.06-3.08 (m, 4 H), 2.95 (s, 2 H), 2.87 (s, 2 H), 2.38-2.40 (m,4 H), 1.87-1.89 (m, 4 H)。

實例125a　(3-硝基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇**125a**

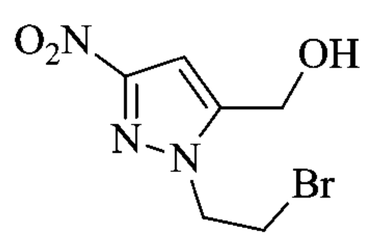


125a

裝備有機械攪拌器、加料漏斗及氮氣入口之3 L三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入3-硝基吡唑-5-甲酸(28.0 g，178 mmol)及THF (420 mL)並使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃。添加硼烷-THF複合物溶液(1.0 M，535 mL，535 mmol)以維持內部反應溫度低於5℃之速率。添加結束後，移除冷卻浴且反應物在室溫下攪拌18小時。此後，反應物使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃，添加水(70 mL)及4N鹽酸(70 mL)且反應物在回流

下攪拌1小時，以破壞硼烷與吡唑之複合物。反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至約30 mL體積。添加乙酸乙酯(175 mL)且混合物攪拌15分鐘。水層分離且用乙酸乙酯(4×200 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥，乾燥劑藉由過濾來移除，且濾液在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之**125a**，產率94% (24.0 g)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.90 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.58 (t, 1H, J=5.4 Hz), 4.53(d, 2H, J=5.1 Hz)；MS (ESI+) m/z 144.0 (M+H)。

實例125b　(1-(2-溴乙基)-3-硝基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇**125b**

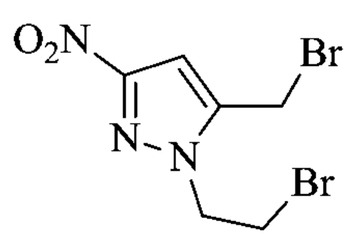


125b

裝備有機械攪拌器及溫度調節器之1 L三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**125a** (25.0 g，175 mmol)、DMF (250 mL)及碳酸銫(70.0 g，215 mmol)，在104℃下加熱5分鐘。反應混合物接著使用冰/丙酮浴冷卻至0℃且逐份添加二溴乙烷(329 g，1.75 mol)(無放熱)。反應物在0℃下攪拌1小時，接著在室溫下攪拌4小時。此後，緩慢添加KH_2PO_4 (40 g)於水(400 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯(450 mL)且水層分離並用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併之有機層用水(200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且乾燥劑藉由過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之粗**125b**，產率86% (37.5 g)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.85 (s, 1H), 4.82 (d,

2H, *J*=5.4 Hz), 4.66 (t, 2H, *J*=6.3 Hz), 3.83 (t, 2H, *J*=6.3 Hz)；MS (ESI+) *m/z* 249.9 (M+H)。

實例125c　1-(2-溴乙基)-5-(溴甲基)-3-硝基-1*H*-吡唑**125c**

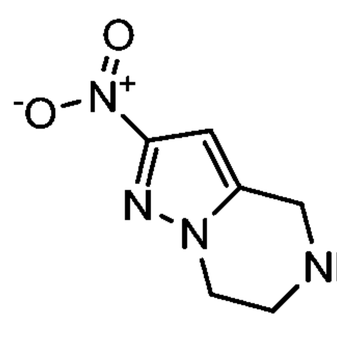


125c

裝備有磁性攪拌器、氮氣入口及回流冷凝器之500 mL三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**125b** (37.0 g，148 mmol)及氯仿(160 mL)。反應物使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃且逐份添加三溴化磷(40.0 g，148 mmol)。冷卻浴移除且反應物在回流下攪拌2小時。此後，反應物冷卻至-5℃且添加飽和碳酸氫鈉水溶液(250 mL)，直至達到pH 8.5。混合物用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取且合併之有機層用飽和碳酸鈉水溶液(2×50 mL)、鹽水(75 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且乾燥劑藉由過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，得到黃色殘餘物，其在平緩加熱下溶解於二氯甲烷(60 mL)中。添加己烷(約20 mL)且溶液變混濁。混合物加熱，直至固體沈澱形成，添加二氯甲烷(9 mL)且溶液變澄清。溶液冷卻至室溫且4小時後，所得晶體藉由真空過濾來收集。濾餅用冰冷二氯甲烷:己烷之1:2混合物(2×20 mL)洗滌，得到1-(2-溴乙基)-5-(溴甲基)-3-硝基-1*H*-吡唑(19.7 g)。合併之濾液蒸發且再進行該程序，得到另外9.70 g 1-(2-溴乙基)-5-(溴-甲基)-3-硝基-1H-吡唑。固體合併且在高真空下乾燥18小時，得到呈白色晶體狀之**125c**，產率57% (26.0 g)：mp 95-97℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (s, 1H), 4.63 (t, 2H, *J*=6.0

Hz), 4.54 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, J=6.0 Hz)。

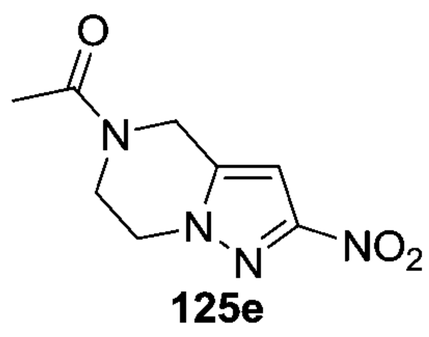
實例125d　2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**125d**



125d

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**125c** (4 g，12.9 mmol)、0.5 M氨之二噁烷溶液(200 mL)。所得混合物小心加熱至50℃，隔夜。此後，反應混合物在減壓下濃縮，且向殘餘物添加H_2O (50 mL)及EtOAc (50 mL)。水層分離且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。所得溶液在減壓下濃縮，得到粗**125d**，產率100% (2.1 g)。

實例125e　1-(2-硝基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)乙酮**125e**



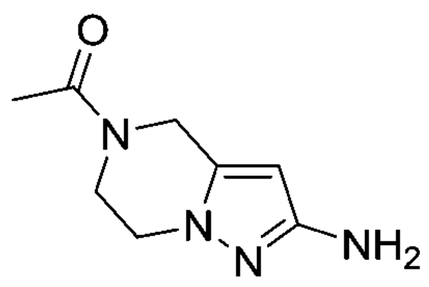
125e

向200 mL圓底燒瓶饋入**125d** (2.1 g，12.9 mmol)、三乙胺(5.5 mL，38.7 mmol)、乙醯氯(1.1 mL，15.5 mmol)及CH_2Cl_2 (100 mL)。混合物在室溫下攪拌隔夜。此後，反應混合物在減壓下濃縮，且向殘餘物添加H_2O (50 mL)及EtOAc (50 mL)。水層分離且用EtOAc (2×50 mL)

萃取。合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌。合併之水性萃取物用9:1 CH_2Cl_2:MeOH (2×50 mL)反萃取。合併之有機物經硫酸鈉乾燥。所得殘餘物藉由管柱層析，用CH_2Cl_2-9:1 CH_2Cl_2:MeOH之梯度溶離來純化，得到**125e**，產率84% (2.3 g)。

實例125f1-(2-胺基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)乙酮

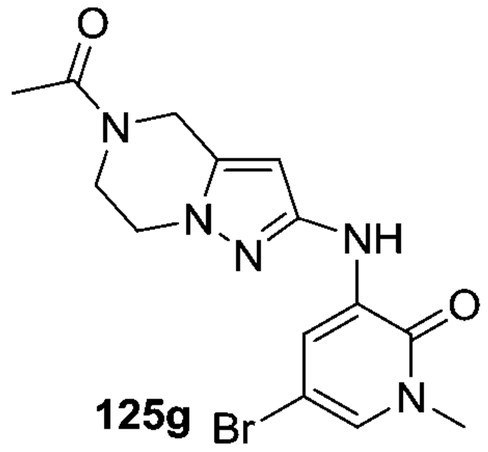
125f



125f

向500 mL帕爾氫化瓶饋入**125e** (2.3 g，10.9 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，570 mg乾重)及乙醇(100 mL)。該瓶抽空，饋入氫氣至50 psi之壓力且在帕爾氫化裝置上震盪2小時。催化劑藉由經CELITE® 521墊過濾來移除，用1:1 CH_2Cl_2:MeOH (500 mL)洗滌。所得溶液在減壓下濃縮，得到粗**125f**，產率95% (1.9 g)。

實例125g 3-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**125g**

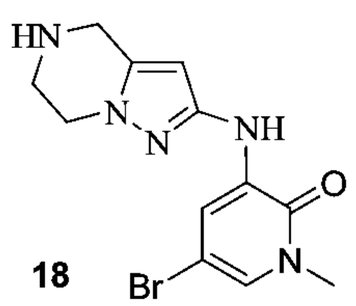


125g

密封管裝備有磁性攪拌器且饋入含**125f** (860 mg，4.8 mmol)、

3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.8 g，6.7 mmol)及碳酸銫(3.4 g，10.5 mmol)之1,4-二噁烷(67 mL)。氮氣鼓泡穿過溶液30分鐘後，添加Xantphos (330 mg，0.6 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (300 mg，0.3 mmol)，且反應混合物加熱至100℃，保持16小時。此後，添加H_2O (50 mL)及EtOAc (50 mL)。水層分離且用EtOAc (2×50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。所得殘餘物藉由管柱層析，用CH_2Cl_2-60:35:5 CH_2Cl_2:Et_2O:MeOH之梯度溶離來純化，得到**125g**，產率41% (720 mg)。

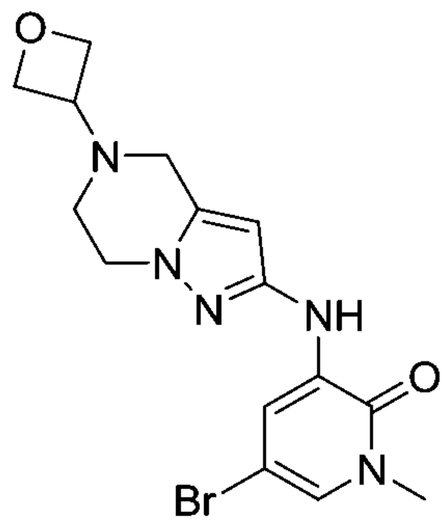
實驗125h　5-溴-1-甲基-3-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**125h**



18

向具有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**125g** (250 mg，0.7 mmol)、NaOH水溶液(5 N，6 mL)、乙醇(6 mL)。混合物在回流下攪拌30分鐘。此後，添加乙酸乙酯(5 mL)及水(5 mL)。分離之水層用乙酸乙酯(2×5 mL)萃取。合併之有機物用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗**125h**，產率91% (200 mg)。

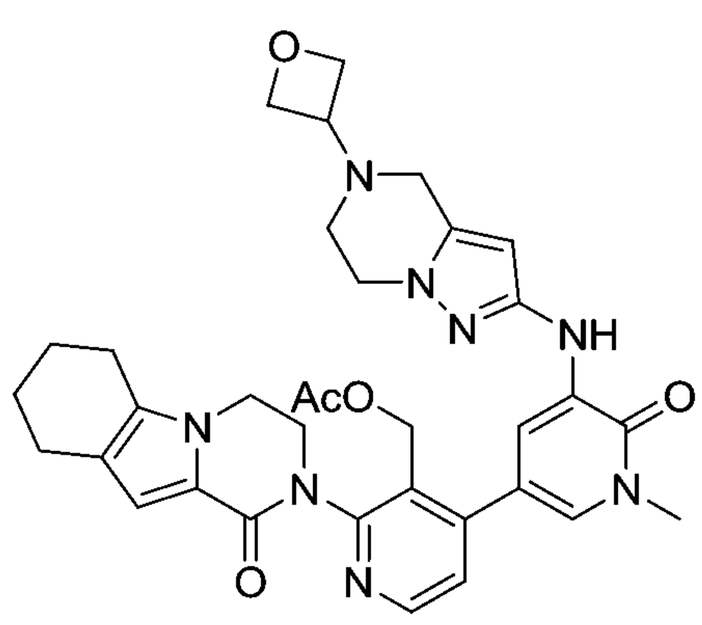
實例125i5-溴-1-甲基-3-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**125i**



125i

化合物**125i**使用與**101k**相同之程序合成，其中5-溴-1-甲基-3-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮(**125h**) (250 mg，0.78 mmol)與氧雜環丁-3-酮(600 mg，8.3 mmol)混合於甲醇(8 mL)中。添加含氰基硼氫化鈉(148 mg，3 mmol)及氯化鋅(165 mg，1.5 mmol)之甲醇(8 mL)，且反應物在48℃下加熱12小時。進行處理及急驟管柱層析(二氧化矽，60:35:5二氯甲烷/乙醚/甲醇)，得到呈淺綠色固體狀之5-溴-1-甲基-3-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮(**125i**)，產率34% (100 mg)：MS (ESI+) *m/z* 382.1 (M+H)。

實例125j乙酸(4-(1-甲基-5-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**125j**



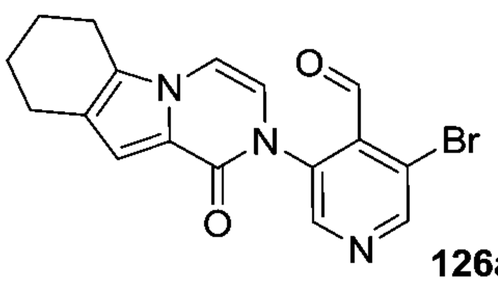
125j

根據如關於化合物**113j**所述之程序，3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基酮酸**113i** (200 mg，0.52 mmol)與**125i** (198 mg，0.52 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**125j** (200 mg，60%)。LCMS: $[M+H]^+$ 639。

實例125　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**125**

根據如實例123中所述之程序，**125j** (200 mg，0.31 mmol)藉由氫氧化鋰水解，得到呈白色固體狀之**125** (116 mg，62%)。LCMS: $[M+H]^+$ 597。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.0, 1H), 7.95 (d, *J*=2.0, 1H), 7.69 (d, *J*=2.0, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=5.5, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.02 (t, *J*=6.5, 1H), 4.75 (t, *J*=6.5, 2H), 4.67 (t, *J*=6.5, 2H), 4.61-4.63 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 4H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (d, *J*=4.5, 2H), 2.82 (t, *J*=4.5, 2H), 2.50-2.62 (m, 4H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H)。

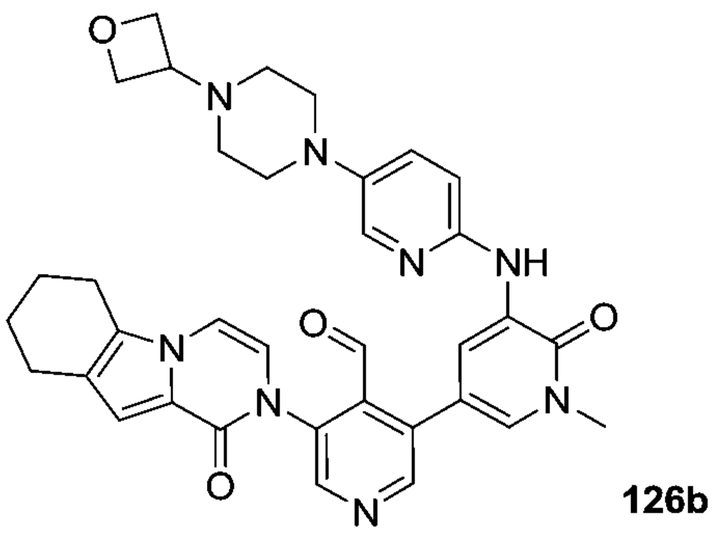
實例126a　3-溴-5-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**126a**



126a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、3,5-二溴異菸鹼醛(604 mg，2.28 mmol)、6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮(142 mg，0.76 mmol)及碳酸銫(485 mg，1.5 mmol)。添加CuI (143 mg，0.76 mmol)及4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(127 mg，0.52 mmol)，且反應混合物在100℃下加熱5小時。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在急驟管柱上，用EtOAC/PE (1:2)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**126a** (100 mg，35%)。MS: $[M+H]^+$ 372。

實例126b 3-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**126b**



126b

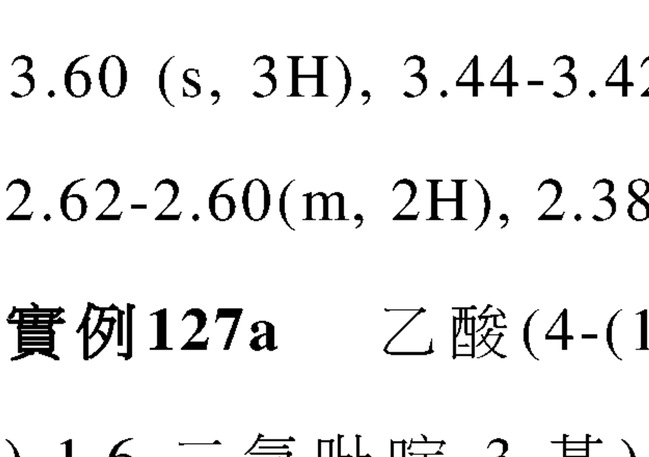
向密封管饋入含**126a** (100 mg，0.27 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**1011** (125 mg，0.27 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (18 mg，0.02 mmol)、K_3PO_4 (30 mg)及NaOAc (20 mg)之CH_3CN (5 mL)及H_2O (1 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時，接著冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。所得

殘餘物藉由急驟管柱層析，用10:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**126b** (80 mg，48%)。MS: $[M+H]^+$ 633。

實例126 2-(4-(羥基甲基)-5-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**126**

向0℃下**126b** (76 mg，0.12 mmol)於甲醇(4 mL)中之懸浮液中添加硼氫化鈉(20 mg，0.7 mmol)且混合物攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(1.0 mL)淬滅且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**126** (28 mg，37%)。LCMS: $[M+H]^+$ 635。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, *J*=2.5, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=3.0, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.55 (t, *J*=6.0, 2H), 4.45 (t, *J*=6.0, 2H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.06 (t, *J*=4.5, 4H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.62-2.60(m, 2H), 2.38 (t, *J*=4.5, 4H), 1.86-1.75 (m, 4H)。

實例127a 乙酸(4-(1-甲基-6-側氧基-5-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**127a**



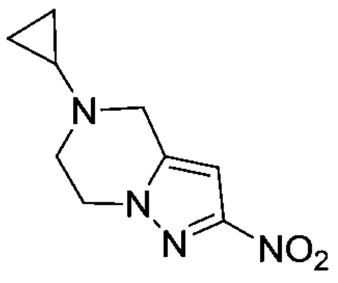
127a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**101j** (200 mg，0.55 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (210 mg，0.55 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg，0.055 mmol)、K_3PO_4 (284 mg，1.65 mmol)及四氫呋喃(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(33:1)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**127a** (200 mg，58.3%)。MS: $[M+H]^+$ 623.7。

實例127　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-6-側氧基-5-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**127**

127a (190 mg，0.31 mmol)及LiOH (571 mg，13.6 mmol)於$^{i}PrOH/THF$ (1:1，3.5 mL)及H_2O (0.5 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。其接著在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (5 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**127** (50 mg，26.9%)。MS: $[M+H]^+$ 581.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J*=2.0, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0, 1H), 7.91 (d, *J*=3.5, 1H), 7.82 (d, *J*=2.0, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0,1H), 7.20-7.25 (m,1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=9.0,1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.50 (d, *J*=5.0, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.05-3.06 (m, 8H), 2.62-2.56 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 3H)。

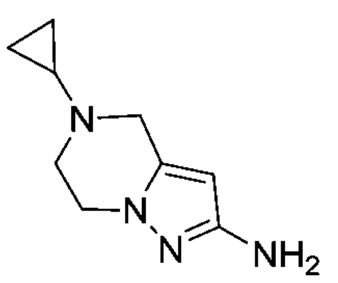
實例128a　5-環丙基-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**128a**



128a

1-(2-溴乙基)-5-(溴甲基)-3-硝基-1H-吡唑**113c** (4 g，12.9 mmol)及環丙胺(7.35 g，129 mmol)於THF (40 mL)中之混合物在30℃下攪拌隔夜。反應結束後，混合物過濾且固體用THF (100 mL)洗滌。濾液在減壓下濃縮，得到**128a** (2.68 g，99%)。MS: $[M+H]^+$ 209。

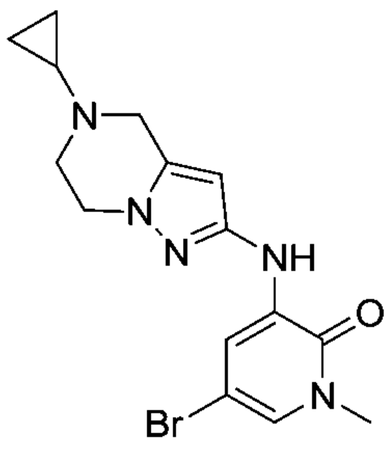
實例128b　5-環丙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**128b**



128b

128a (2.68 g，12.9 mmol)、Fe (3.6 g，64.4 mmol)及NH_4Cl (4.1 g，77.4 mmol)於乙醇(30 mL)及水(5 mL)中之混合物在回流下加熱2小時。反應結束後，混合物過濾且固體用乙醇(150 mL)洗滌。濾液在真空中蒸發且殘餘物用甲醇/二氯甲烷(1/7)萃取。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥且蒸發。殘餘物在逆相Combi-flash上純化，得到**128b** (1.8 g，75%)。MS: $[M+H]^+$ 179。

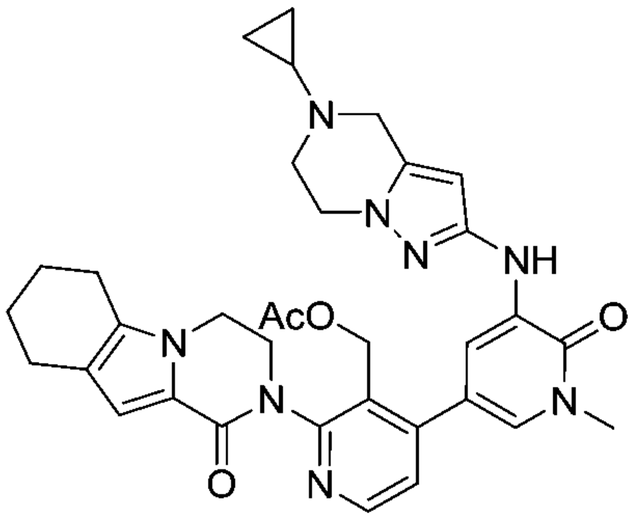
實例128c　5-溴-3-(5-環丙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**128c**



128c

128b (1.39 g，7.8 mmol)、XantPhos (450 mg，0.78 mmol)、Pd_2dba_3 (476 mg，0.52 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.72 g，6.5 mmol)及Cs_2CO_3 (6.3 mg，19.5 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物在回流下加熱1小時。反應結束後，混合物過濾且固體用甲醇(60 mL)洗滌。濾液在真空中蒸發且殘餘物在逆相Combi-flash上純化，得到**128c** (0.84 g，30%)。MS: $[M+H]^+$ 364。

實例128d　乙酸(4-(5-(5-環丙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫-吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**128d**



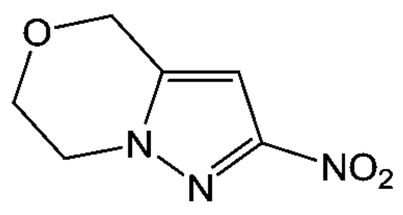
128d

根據如實例113j中所述之程序，**128c** (230 mg，0.6 mmol)與3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (218 mg，0.6 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**128d** (331 mg，89%)。LCMS: $[M+H]^+$ 623。

實例128　2-(4-(5-(5-環丙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**128**

根據如實例113中所述之程序，**128d** (331 mg，0.53 mmol)用氫氧化鋰水解，得到呈白色固體狀之**128** (54 mg，20%)。LCMS: $[M+H]^+$ 581。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.0, 1H), 7.93 (d, *J*=2.0, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.70 (s,1H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.16-4.03 (m, 4H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 4H), 1.90 (d, *J*=5.5, 3H), 1.79 (s, 2H), 0.56 (d, *J*=6.0, 2H), 0.53 (s, 2H)。

實例129a　2-硝基-6,7-二氫-4*H*-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪**129a**

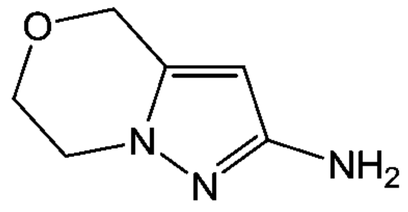


129a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1-(2-溴乙基)-5-(溴甲基)-3-硝基-1H-吡唑**113c** (3.00 g，9.59 mmol)及4 M氫溴酸水溶液(120 mL)，且所得混合物在回流下加熱24小時。此後，反應混合物在減壓下濃縮至約6 mL體積，且殘餘物在2 M氫氧化鈉水溶液(40 mL)中攪拌2小時。此後，添加二氯甲烷(40 mL)且混合物攪拌15分鐘。水層分離且用二氯甲烷(2×50 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**129a**，產率62% (1.01 g)：mp

110-112℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.28 (t, 2H, *J*=5.4 Hz), 4.20 (t, 2H, *J*=5.1 Hz)；MS (ESI+) *m/z* 170.0 (M+H)。

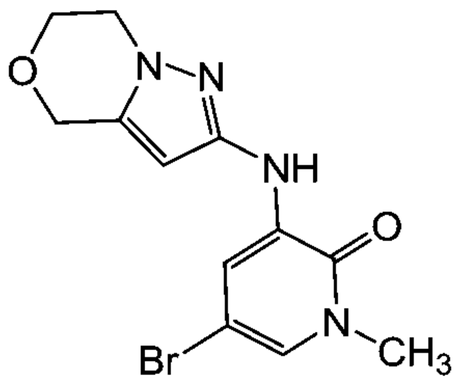
實例129b　6,7-二氫-4*H*-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺**129b**



129b

500 mL帕爾氫化瓶用氮氣淨化且饋入**129a** (1.01 g，5.92 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，125 mg乾重)及乙醇(50 mL)。該瓶抽空，饋入氫氣至25 psi之壓力且在帕爾氫化裝置上震盪2小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入瓶中。催化劑藉由經CELITE® 521墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析，使用400 cc矽膠及用含3%甲醇之二氯甲烷溶離來純化。收集含有**129b**之溶離份，在減壓下濃縮後得到呈黃色固體狀之**129b**，產率73% (601 mg)：mp 74-76℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ 5.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 3.98 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 3.57 (br s, 2H)；MS (ESI+) *m/z* 140.4 (M+H)。

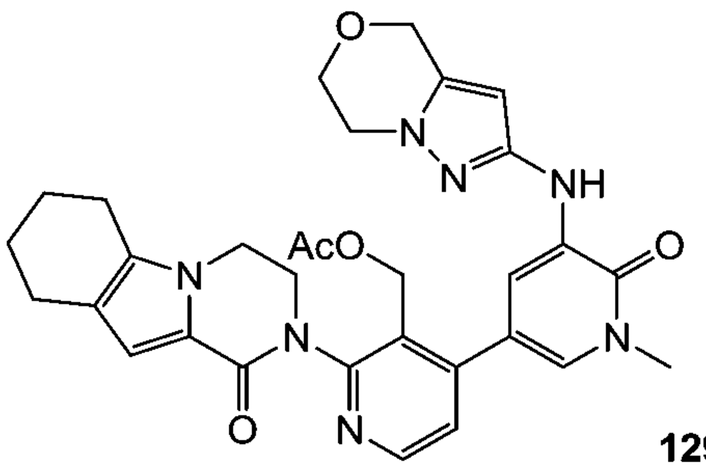
實例129c　5-溴-3-(6,7-二氫-4*H*-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮**129c**



129c

向裝備有磁性攪拌器、回流冷凝器及氮氣入口之50 mL三頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(20 mL)、**129b** (600 mg，4.31 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.44 g，5.40 mmol)及碳酸銫(3.08 g，9.48 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得溶液30分鐘後，添加Xantphos (300 mg，0.52 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (320 mg，0.35 mmol)，且反應混合物在回流下加熱2小時。此後，反應物冷卻至室溫，分配於乙酸乙酯(75 mL)與水(75 mL)之間且過濾。水層分離且用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取。有機層合併且用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析，使用500 cc矽膠及用含1%甲醇之二氯甲烷溶離來純化。收集含有**129c**之溶離份，在減壓下濃縮後得到呈綠色固體狀之**129c**，產率31% (433 mg)：mp 195-197℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 7.44 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 5.65 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.61 (s, 5H)；MS (ESI+) *m/z* 324.9 (M+H)。

實例129d 乙酸(4-(5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**129d**



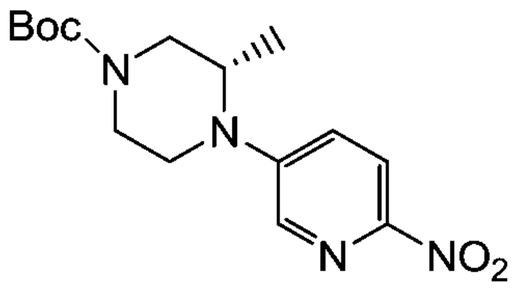
129d

根據如實例113j中所述之程序，3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (200 mg，0.52 mmol)與**129c** (170 mg，0.52 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**129d** (185 mg，61%)。LCMS: $[M+H]^+$ 584。

實例129　2-(4-(5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**129**

根據如實例113中所述之程序，**129d** (180 mg，0.31 mmol)用氫氧化鋰水解，得到呈白色固體狀之**129** (100 mg，62%)。LCMS: $[M+H]^+$ 542。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.0, 1H), 7.98 (d, *J*=2.0, 1H), 7.71 (d, *J*=2.0, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.03 (d, *J*=6.5, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.61-4.64 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 6H), 3.86 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 4H), 1.88-1.92 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

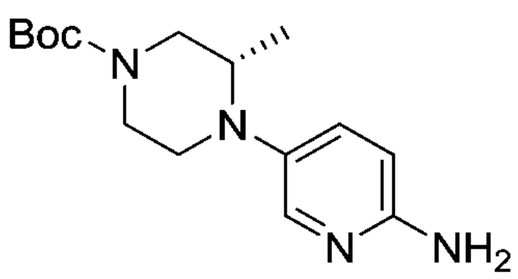
實例130a　(*3S*)-3-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**130a**



130a

根據如關於化合物**101g**所述之程序，5-溴-2-硝基吡啶(10.5 g，50 mmol)與(*3S*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.0 g，50 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**130a** (8.05 g，50%)。LCMS: $[M+H]^+$ 323

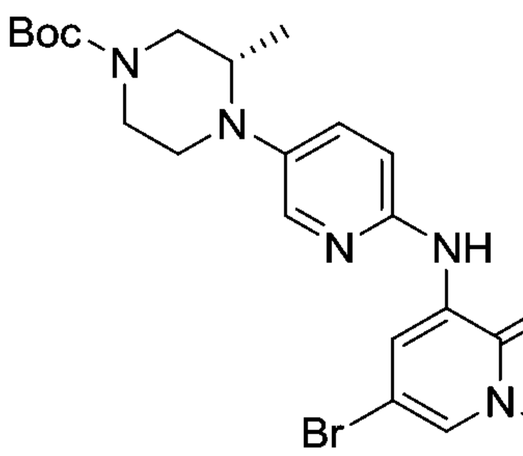
實例130b　(3S)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**130b**



130b

根據如關於化合物**101h**所述之程序，**130a** (5.8 g)氫化，得到呈褐色固體狀之**130b** (4.9 g，96%)。LCMS: $[M+H]^+$ 293。

實例130c　(3S)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**130c**

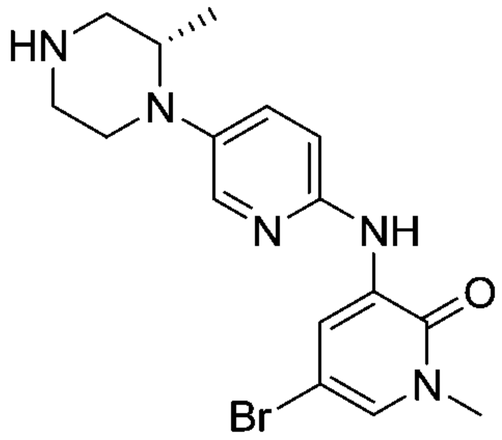


130c

根據如關於化合物**101i**所述之程序，**130b** (4.0 g)與3,5-二溴-1-甲

基吡啶-2(1H)-酮(5.5 g)反應，得到呈黃色固體狀之**130c** (5.4 g，83%)。LCMS: $[M+H]^+$ 478。

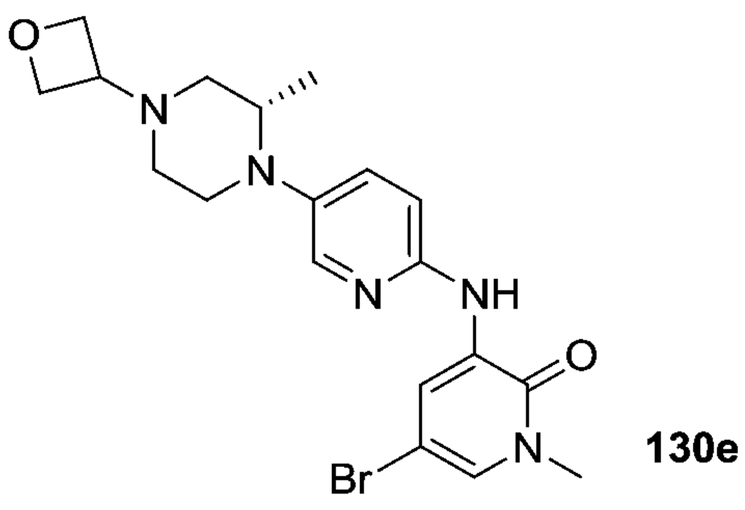
實例130d (3S)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**130d**



130d

根據如關於化合物**101j**所述之程序，**130c** (3.1 g)之Boc基團酸性水解，得到呈黃色固體狀之**130d** (2.3 g，95%)。LCMS: $[M+H]^+$ 380。

實例130e (3S)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**130e**

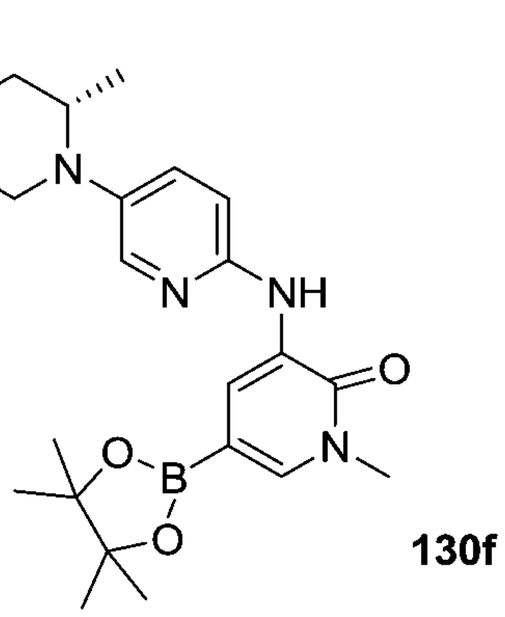


130e

根據如關於化合物**101k**所述之程序，**130d** (2.35 g)用氧雜環丁-3-酮(0.4 mL)還原胺化，得到呈黃色固體狀之**130e** (2.6 g，98%)。LCMS: $[M+H]^+$ 434。

實例130f(3S)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-

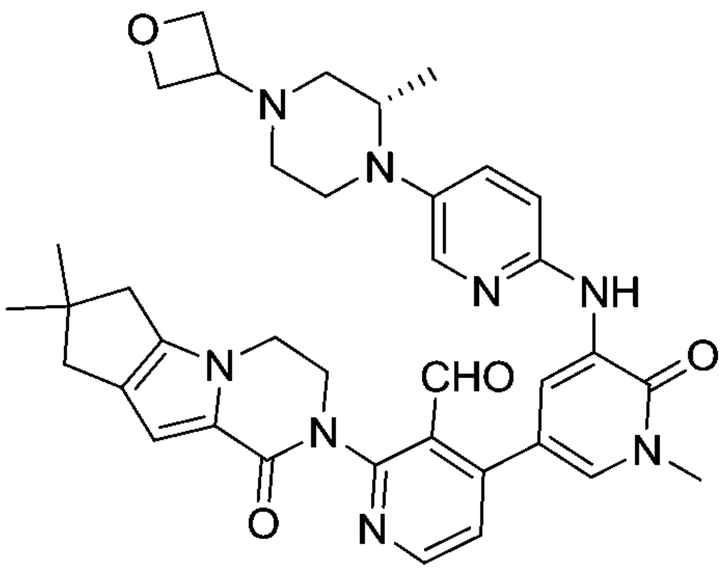
基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**130f**



130f

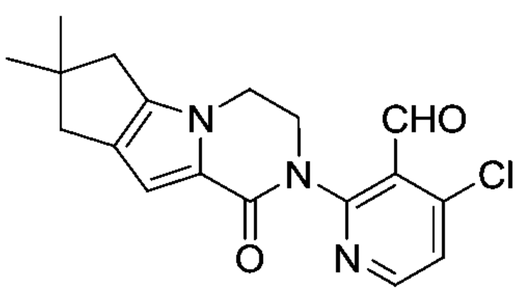
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**130e** (1.0 g，1.0當量，2.3 mmol)、Pin_2B_2 (1.46 g，2.50當量，5.75 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (105 mg，0.05當量，0.125 mmol)、X-Phos (93 mg，0.1當量，0.23 mmol)、AcOK (676 mg，3.0當量，6.9 mmol)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱4小時，接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用3:1 PE/EA (80 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**130f** (1.0 g，90%)。MS: $[M+H]^+$ 482。

實例130g (3S)-4-[1-甲基-5-({5-[2-甲基 4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**130g**



130g

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**130f** (420 mg，1.0當量，0.44 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (200 mg，2當量，0.88 mmol)：



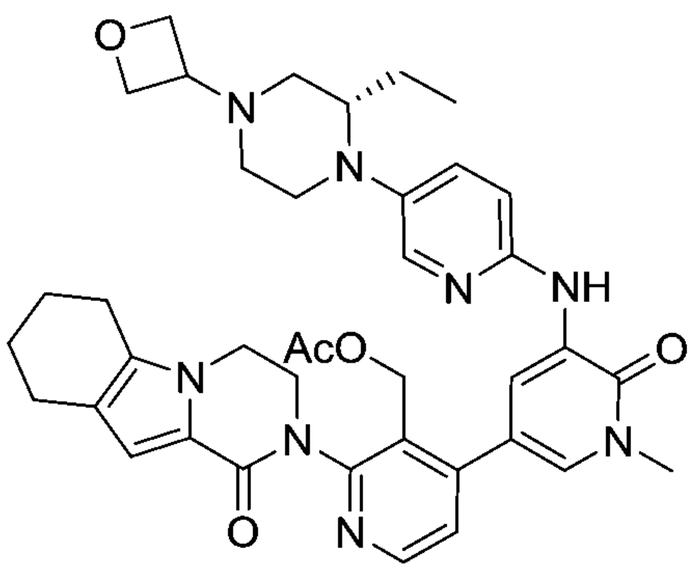
$PdCl_2$(dppf) (36 mg，0.1當量，0.044 mmol)、K_3PO_4 (279 mg，3當量，1.32 mmol)及THF (20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用3:1 PE/EA (80 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**130g** (90 mg，31%)。MS: $[M+H]^+$ 663。

實例130 (3S)-10-[4-[1-甲基-5-({5-[2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-3-(羥基甲基)吡啶-2-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**130**

50 mL單頸圓底燒瓶裝備有磁性攪拌器且饋入**130g** (90 mg，1當

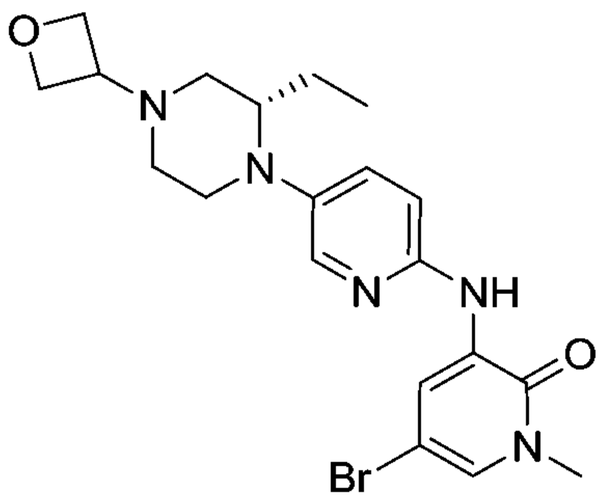
量，0.11 mmol)、LiOH (7.9 mg，3當量，0.33 mmol)、i-PrOH (3 mL)、THF (3 mL)及H_2O (2 mL)。混合物在30℃下攪拌2小時。其接著過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**130** (40 mg，44%)。LCMS: $[M+H]^+$ 665.4。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=2.0, 1H), 8.48 (d, *J*=5.0, 1H), 7.96 (d, *J*=2.0, 1H), 7.84-7.83 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=5.0, 1H), 7.31 (dd, *J*=3.0, 9.0, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=9.0, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 5H), 4.51-4.29 (m, 2H), 4.16-4.15 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.06-3.08 (m, 2H), 2.59-2.47 (m, 7H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 0.98 (d, *J*=6.5, 3H)。

實例131a　乙酸(S)-(4-(5-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**131a**



131a

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入(*S*)-5-溴-3-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**161e** (269 mg，0.60 mmol)：



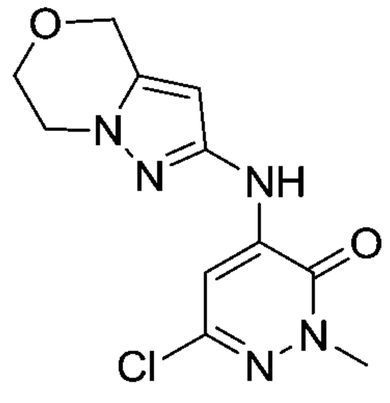
113i (230 mg，0.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg，0.03 mmol)、NaOAc (98 mg，1.2 mmol)、K_3PO_4 (254 mg，1.2 mmol)及乙腈(4 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱1小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(25:1，V/V)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**131a** (150 mg，40%)。LCMS: $[M+H]^+$ 707

實例131　(S)-2-(4-(5-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**131**

131a (150 mg，0.21 mmol)及LiOH (50 mg，2.1 mmol)於 $^{i}PrOH/THF$ (1:1，4 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (10 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**131** (26 mg，25%)。LCMS: $[M+H]^+$ 665。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J*=2.0, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0, 1H), 7.93 (d, *J*=2.5, 1H), 7.83 (d, *J*=1.5, 2H), 7.38 (d, *J*=5.0, 1H), 7.27 (d, *J*=5.0,1H), 6.90 (s,1H), 6.83 (d, *J*=8.5, 1H), 4.73-4.64 (m, 5H), 4.50 (s, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.13 (t, *J*=5.0, 2H), 2.61-2.56 (m,

4H), 2.45 (d, *J*=4.0, 2H), 2.37 (s,1H), 1.91-1.79 (m, 7H), 1.39-1.40 (m, 1H), 0.83 (t, *J*=7.0, 3H)。

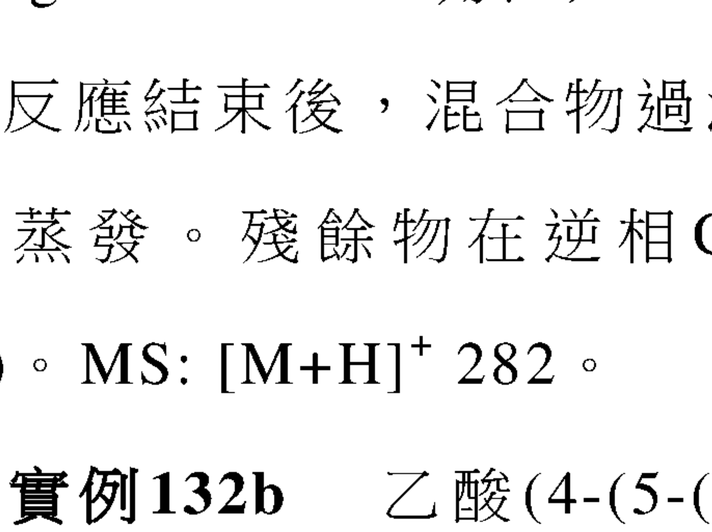
實例132a　6-氯-4-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮**132a**



132a

6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺**129b** (0.8 g，5.76 mmol)、xantophos (360 mg，0.623 mmol)、Pd_2dba_3 (384 mg，0.42 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(1.28 g，5.76 mmol)及Cs_2CO_3 (5.05 g，17.3 mmol)於1,4-二噁烷(40 mL)中之混合物在回流下加熱2小時。反應結束後，混合物過濾，且用MeOH (60 mL)洗滌。濾液在真空中蒸發。殘餘物在逆相Combi-flash上純化，得到**132a** (1.3 g，81%)。MS: $[M+H]^+$ 282。

實例132b　乙酸(4-(5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**132b**



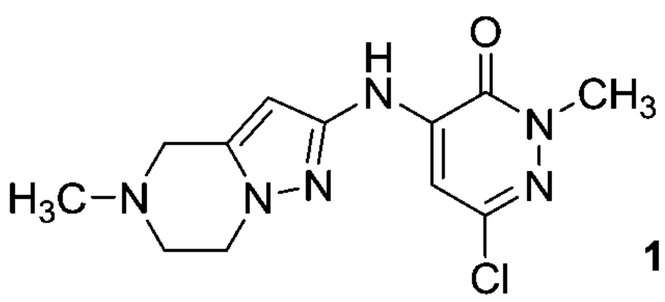
132b

根據如關於化合物**131a**所述之程序，3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基酮酸**113i** (200 mg，0.52 mmol)與**132a** (146 mg，0.52 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**132b** (100 mg，53%)。LCMS: $[M+H]^+$ 585

實例132　2-(4-(5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**132**

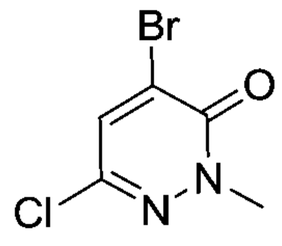
根據如關於化合物**131**所述之程序，用氫氧化鋰使**132b** (100 mg，0.171 mmol)水解，得到呈白色固體狀之**132** (60 mg，65%)。LCMS: $[M+H]^+$ 543。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J*=5.0, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=5.5, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.58 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.15-1.14 (m, 2H), 4.11(s, 4H), 3.90 (s, 4H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.57 (t, *J*=6.5, 2H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.79-1.80 (m, 2H)。

實例133a　6-氯-2-甲基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-2-基胺基)噠嗪-3(2*H*)-酮**133a**



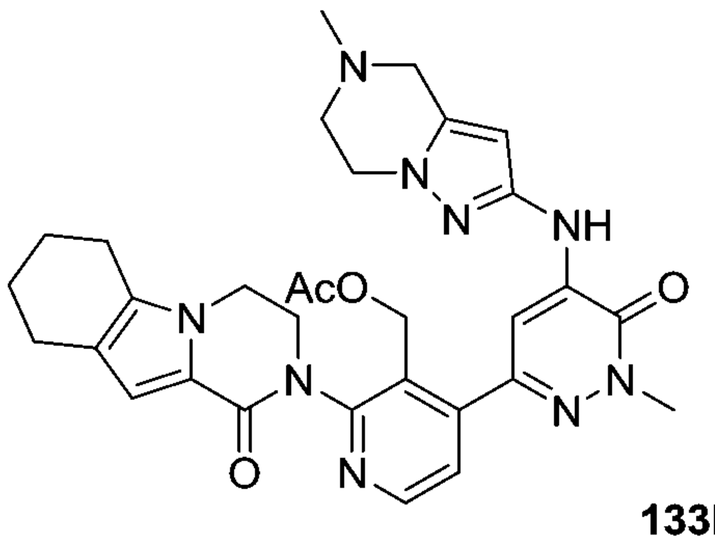
133a

向裝備有回流冷凝器、磁性攪拌器及氮氣入口之250 mL三頸圓底燒瓶饋入4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(1.90 g，8.53 mmol)：



113e (1.18 g，7.75 mmol)及1,4-二噁烷(40 mL)。燒瓶用氮氣淨化且冷卻至0℃。添加1 M六甲基二矽烷胺基鋰之THF溶液(39 mL，39.0 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得懸浮液30分鐘後，添加Xantphos (381 mg，0.659 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (355 mg，0.388 mmol)，且反應混合物在回流下加熱2小時。此後，混合物冷卻至室溫且用水(10 mL)稀釋。溶液之pH值用2 N鹽酸調節至7.6。有機層分離，且水層用乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由二氧化矽管柱層析來純化，得到呈灰白色固體狀之**133a**，產率76% (1.74 g)：mp 184-186℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.04 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.82 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 2.37 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 295.1 (M+H)。

實例133b　乙酸(4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**133b**



133b

根據如關於化合物**131a**所述之程序且以3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (200 mg，0.52 mmol)及**132a** (153 mg，0.52 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**132b** (170 mg，55%)。LCMS: $[M+H]^+$ 598

實例133　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**133**

用氫氧化鋰使**133b** (160 mg，0.267 mmol)水解，得到呈白色固體狀之**133** (94 mg，63%)。LCMS: $[M+H]^+$ 556。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J*=5.0, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=5.0, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.57 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.11-4.15 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.61 (d, *J*=4.0 , 2H), 2.90 (s, 2H), 2.61(d, *J*=4.0, 2H), 2.57 (t, *J*=6.0, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.79-.80 (m, 2H)。

實例134a　10-溴-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**134a**

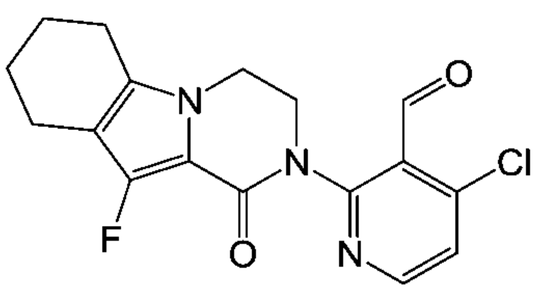
向250 mL三頸圓底燒瓶中置放1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**101e** (9.5 g，49.94 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基

甲醯胺(100 mL)中之溶液，接著在0℃下分若干批添加N-溴代丁二醯亞胺(9.8 g，55.06 mmol，1.10當量)。所得溶液在室溫下攪拌2小時且用500 mL水稀釋。沈澱過濾且在真空烘箱中乾燥，得到9.5 g (71%)呈淺褐色固體狀之**119a**。

實例134b 10-氟-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**134b**

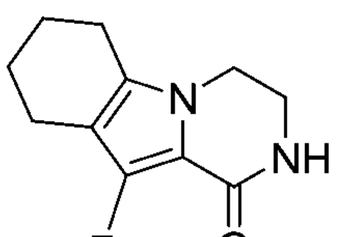
向用氮氣惰性氛圍淨化及維持之2 L四頸圓底燒瓶中置放**134a** (40 g，148.62 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液，接著在-78℃下攪拌下逐滴添加n-BuLi (2.4 M) (218 mL，3.50當量)。所得溶液在-40℃下攪拌3小時。在-78℃下攪拌下向其中逐滴添加N-氟苯磺醯胺(98.7 g，313.33 mmol，2.10當量)於四氫呋喃(200 mL)中之溶液。所得溶液在室溫下攪拌3小時，藉由添加200 mL水淬滅且用3×500 mL乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。粗產物(30 g)藉由製備型HPLC，使用以下條件(移動相，A：0.05%三氟乙酸/水；B：CH_3CN；梯度：10% B-25% B)來純化，得到5.05 g (16%)呈白色固體狀之**134b**。MS: $[M+H]^+$ 209 。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.16 (br, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.53-2.47 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H)。

實例134c 4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c**



134c

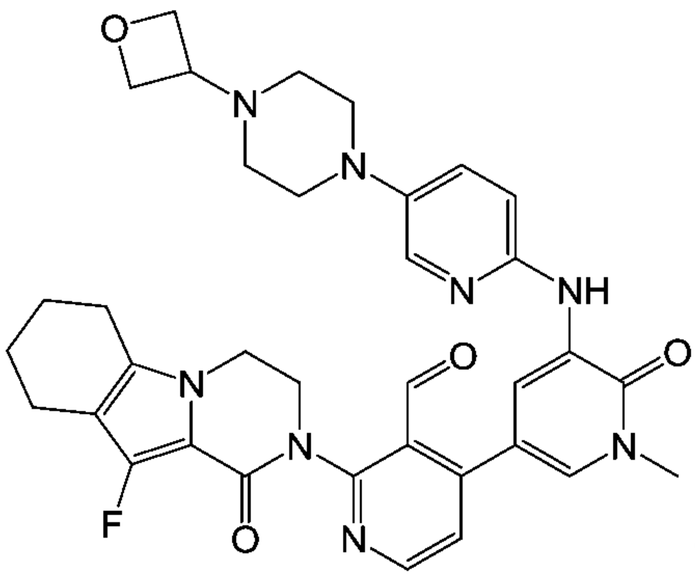
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(60 mL)、**134b** (500 mg，2.4 mmol)：



F O

2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (1.60 g，7.2 mmol)及乙酸鉀(471 mg，4.8 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加Xantphos (140 mg，0.24 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (220 mg，0.24 mmol)，且反應混合物在80℃下加熱10小時。此後，反應物冷卻至室溫，分配於乙酸乙酯(40 mL)與水(40 mL)之間，且過濾。水層分離且用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在急驟管柱上，用3:1 PE/EA溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**134c** (678 mg，81%)。MS: $[M+H]^+$ 348。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=5.5, 1H), 7.56 (d, *J*=5.5, 1H), 4.23-4.25 (m, 2H), 4.13-4.15 (m, 2H), 2.59 (t, *J*=6.0, 2H), 2.41 (t, *J*=6.0, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 2H)。

實例134d 2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**134d**



134d

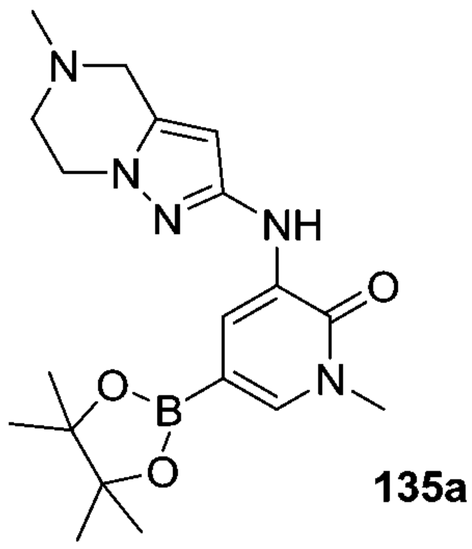
134c (300 mg，0.86 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**1011** (403 mg，0.86 mmol)、CH_3COONa (142 mg，1.72 mmol)、K_3PO_4 (460 mg，1.72 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (71 mg，0.086 mmol)於CH_3CN (25 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在100℃下加熱3小時。反應後，其蒸發，殘餘物藉由矽膠管柱，用二氯甲烷/甲醇(30:1)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**134d** (312 mg，產率55%)。MS: $(M+H)^+$ 653。

實例134　10-氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**134**

向**134d** (200 mg，0.30 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (40 mg，0.9 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時。反應後，其蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**134** (108 mg，產率54%)。MS: $(M+H)^+$ 655。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, *J*=2.0, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=2.5, 1H), 7.45 (d, *J*=1.5, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0, 1H), 7.24 (d, *J*=9.0, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.56 (t, *J*=6.5, 2H), 4.40-4.47 (m, 4H),

4.18-4.22 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.39-2.42 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 1.69 (s, 2H)。

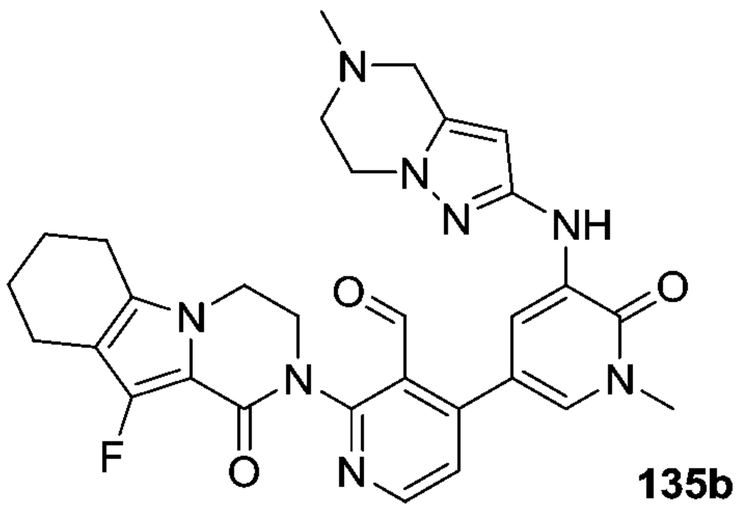
實例135a 1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a**



135a

向裝備有磁性攪拌器及冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入化合物**113h** (1.0 g，3 mmol)、Pin_2B_2 (3.8 g，15 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (137 mg，0.15mmol)、X-phos (143 mg，0.3mmol)、KOAc (88 mg，9 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在60℃下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之**135a** (0.87 g，75%)。MS: $[M+H]^+$ 386。

實例135b 2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**135b**



135b

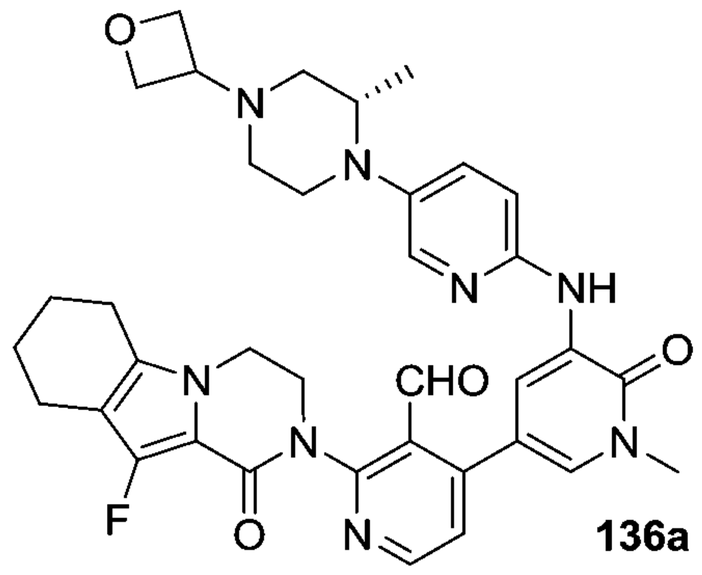
135a (385 mg，1 mmol)、4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (347 mg，1 mmol)、K_3PO_4 (424 mg，2 mmol)、NaOAc (164g, 2mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (41 mg，0.05 mmol)於CH_3CN (50 ml)中之懸浮液在氮氣球下在100℃下加熱4小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且用DCM (50 ml)及水(80 mL)稀釋。水層分離且用DCM (3×50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用DCM/MeOH (80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**135b** (285 g，50%)。MS: $[M+H]^+$ 571。

實例135　10-氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**135**

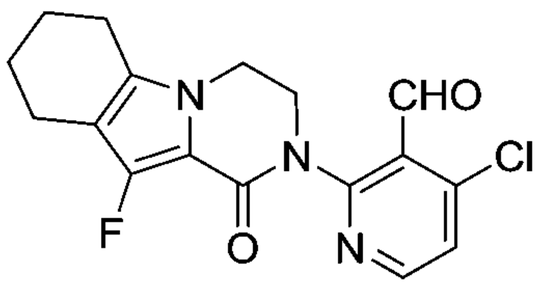
在室溫下向**135b** (280 g，0.49 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (56 g，1.47 mmol)。反應物攪拌3小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至H_2O (50 mL)中且用DCM (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**135** (187

mg，67%)。MS: $[M+H]^+$ 572。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J*=5.5, 1H), 7.95 (d, *J*=2.0, 1H), 7.70 (d, *J*=2.0, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.5, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.96 (t, *J*=7.0, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07-4.12 (m, 4H), 3.84 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.88 (t, *J*=5.5, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.77 (s, 2H)。

實例136a (*S*)-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**136a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**130f** (225 mg，1.5當量，0.47 mmol)、4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (150 mg，1當量，0.43 mmol)：



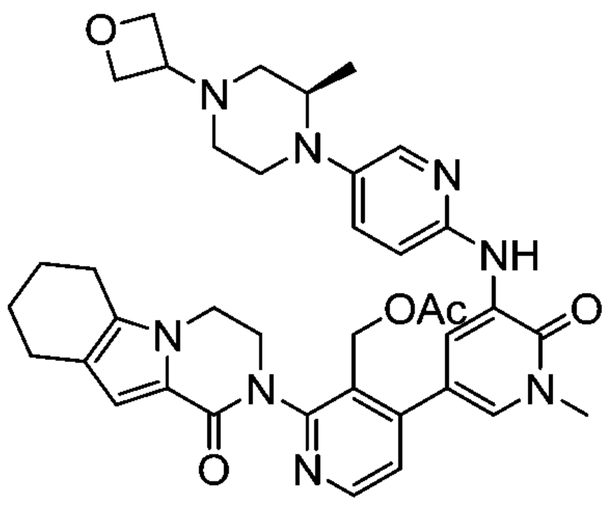
$PdCl_2(dppf)$ (35 mg，0.1當量，0.043 mmol)、K_3PO_4 (273 mg，3當量，1.29 mmol)及THF (20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由管柱層析，使用DCM/EtOH (40:1)來純化，得到呈黃色固體狀之**136a** (100 mg，34%)。MS: $[M+H]^+$ 667.3。

實例136 (*S*)-10-氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**136**

向裝備有磁性攪拌器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**136a** (100 mg，1.0當量，0.15 mmol)、$NaBH_4$ (17 mg，3.0當量，0.45 mmol)及MeOH (10 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**136** (64 mg，64%)。LCMS: $[M+H]^+$ 669.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J*=2.0, 1H), 8.48 (d, *J*=5.0, 1H), 7.96 (d, *J*=2.5, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=5.0, 1H), 7.30 (dd, *J*=2.5, 9.0, 1H), 6.81 (d, *J*=8.5, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 5H), 4.45-3.83 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.56-2.47 (m, 7H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 0.98 (d, *J*=6.5, 3H)。

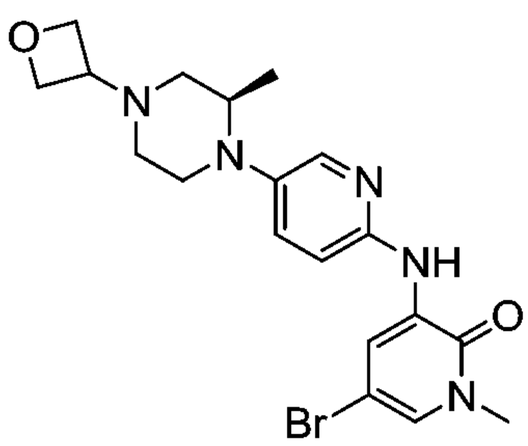
實例137a 乙酸(*R*)-(4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧

基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**137a**



137a

(R)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**151f** (**130f**之對映異構體) (283 mg，0.65 mmol)：



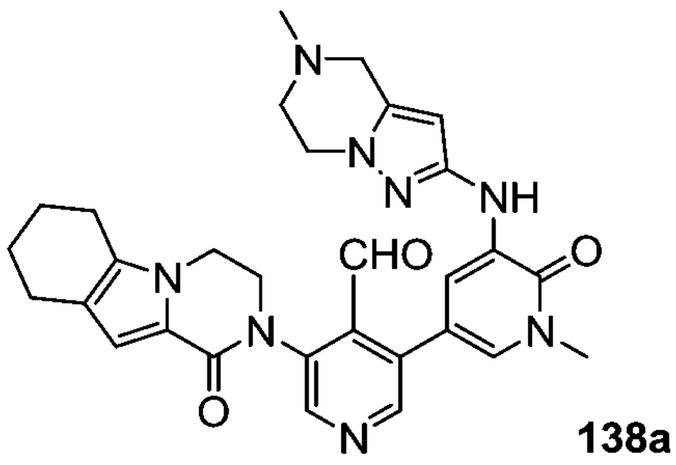
3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (250 mg，0.65 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (53 mg，0.065 mmol)、NaOAc (107 mg，1.3 mmol)、K_3PO_4 (347 mg，1.3 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物在100℃下加熱3小時。溶劑在真空中蒸發且殘餘物藉由急驟管柱層析，用30:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**137a** (216 mg，48%)。LCMS: $[M+H]^+$ 693.4。

實例137 (R)-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)

吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**137**

向**137a** (200 mg，0.29 mmol)於丙-2-醇(8 mL)、四氫呋喃(8 mL)及水(2.0 mL)中之溶液中添加LiOH (690 mg，29 mmol)。混合物在30℃下攪拌2小時。其接著蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**137** (143 mg，76%)。LCMS: $(M+H)^+$ 651.4。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J*=2.0, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.5, 1H), 7.47 (d, *J*=2.0, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=5.5, 1H), 7.25 (d, *J*=9.5, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.95 (t, *J*=4.0, 1H), 4.54-4.58 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 4H), 4.11-4.26 (m, 3H), 3.86-3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.08-3.11 (m, 1H), 2.95 (t, *J*=9.0, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.48 (t, *J*=6.0, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.19 (t, *J*=8.0, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.68-1.72 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=6.0, 3H)。

實例138a　3-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**138a**



138a

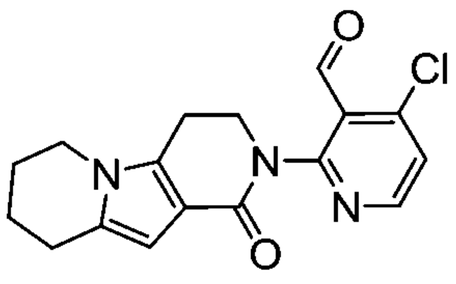
向100 mL單頸圓底燒瓶饋入含3-溴-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**101f** (298 mg，0.7 mmol)、1-甲

基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (325 mg，0.84 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (30 mg，0.035 mmol)、K_3PO_4 (300 mg，1.4 mmol)及$NaOAc·3H_2O$ (200 mg，1.4 mmol)之CH_3CN (70 mL)。系統抽空且用氬氣再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用25:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**138a** (220 mg，55%)。MS: $[M+H]^+$ 553.3。

實例138　2-(4-(羥基甲基)-5-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**138**

138a (200 mg，0.36 mmol)及$NaBH_4$ (50 mg，1.2 mmol)於MeOH (60 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物用水淬滅且用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**138** (162 mg，85%)。LCMS: $[M+H]^+$:555.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s,1H), 8.49 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=2.5, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=2, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.37 (t, *J*=11, 1H), 4.20-4.16 (m, 3H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.70 (s, 3H) , 3.59 (s, 2H), 2.87 (t, *J*=5.5, 2H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 2H)。

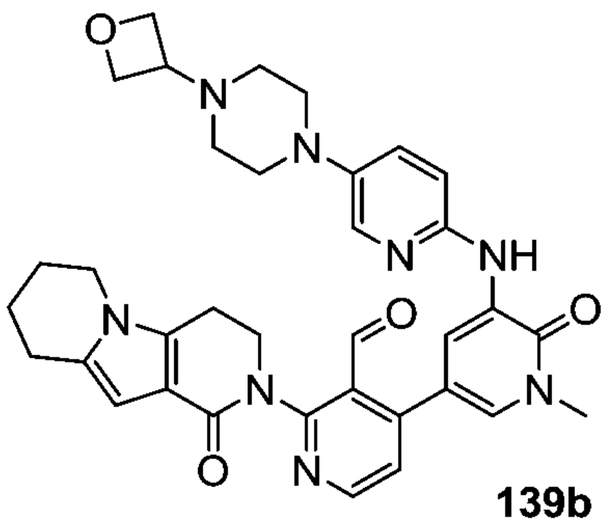
實例139a　4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139a**



139a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(50 mL)、2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (1.4 g，6.4 mmol)、3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**112d** (0.6 g，3.2 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (293 mg，0.32mmol)、XantPhos (370 mg，0.64 mmol)及碳酸鉀(627 mg，6.4 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在80℃下加熱隔夜。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用DCM/CH_3OH (20:1，V/V)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**139a** (528 mg，50%)。MS: $[M+H]^+$ 330。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=5.5, 1H), 7.16 (d, *J*=5.5, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 2H), 2.96-2.99 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H)。

實例139b 4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139b**



139b

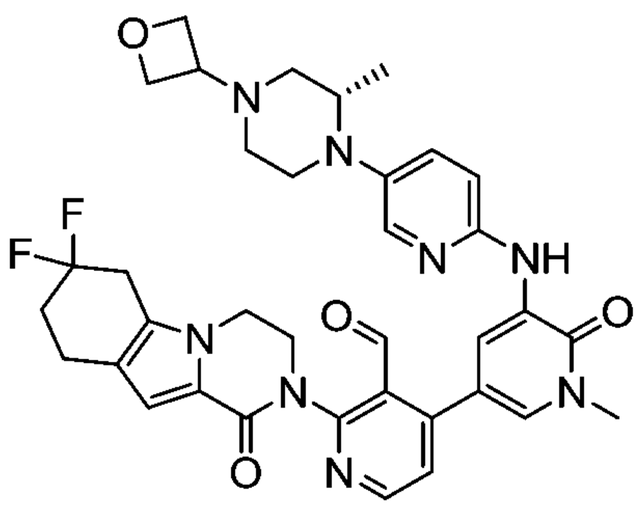
向圓底燒瓶饋入**139a** (100 mg，0.30 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (140 mg，0.30 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (25 mg，0.03 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (160 mg，0.60 mmol)、NaOAc (59 mg，0.60 mmol)、乙腈(10 mL)及H_2O (5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由急驟管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**139b** (95 mg，50%)。LCMS: $[M+H]^+$ 635。

實例139　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**139**

139b (95 mg，0.15 mmol)、$NaBH_4$ (17 mg，0.45)及CH_3OH (10 mL)之混合物在25℃下攪拌1小時。混合物用CH_2Cl_2 (10 mL×2)萃取。合併之CH_2Cl_2萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**139** (60 mg，63%)。LCMS: $[M+H]^+$ 637。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J*=2.0, 1H), 8.47 (d, *J*=5.5, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=2.5, 1H), 7.49 (d, *J*=2.0, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=5.0, 1H), 7.24 (d, *J*=9.0, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.47-4.57 (m, 2H), 4.41-

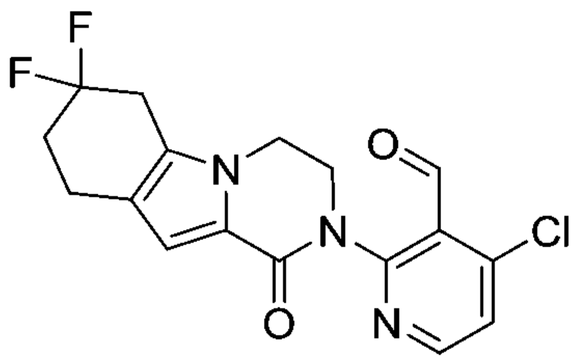
4.47 (m, 2H), 4.39-4.41 (m, 1H), 4.33-4.35 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.06-3.08 (m, 4H), 2.98-3.01 (m, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H), 2.71-2.72 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 4H), 1.91-1.93 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H)。

實例140a (*S*)-2-(7,7-二氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**140a**



140a

根據如實例130g中所述之程序，(S)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**130f**與4-氯-2-(7,7-二氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛(170 mg)反應：



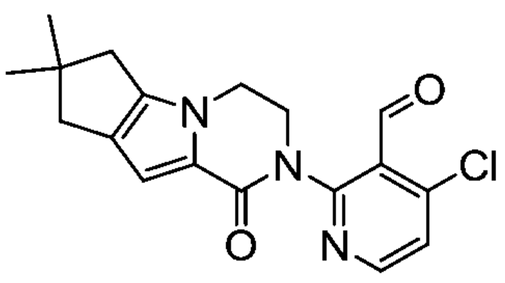
得到呈黃色固體狀之**140a** (200 mg，60%)。LCMS: $[M+H]^+$ 684.3。4-氯-2-(7,7-二氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛根據圖25中之反應流程，自7,7-二氟-3,4,6,7,8,9-六氫

吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮製備。

實例140　(*S*)-7,7-二氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**140**

根據如實例130中所述之程序，用硼氫化鈉還原**140a** (200 mg)，得到呈黃色固體狀之**140** (104 mg，51%)。LCMS: $[M+H]^+$ 686.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.62 (d, *J*=2.0, 1H), 8.46-8.49 (m, 2H), 7.83 (d, *J*=3.0, 1H), 7.45(d, *J*=2.5, 1H), 7.35-7.38(m, 2H), 7.25 (d, *J*=9.5, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 2H), 4.38-4.48 (m, 4H), 4.15-4.27 (m, 3H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26-3.39 (m, 3H), 3.08-3.10 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 3H), 0.93 (d, *J*=6.0, 3H)。

實例141a　4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**141a**

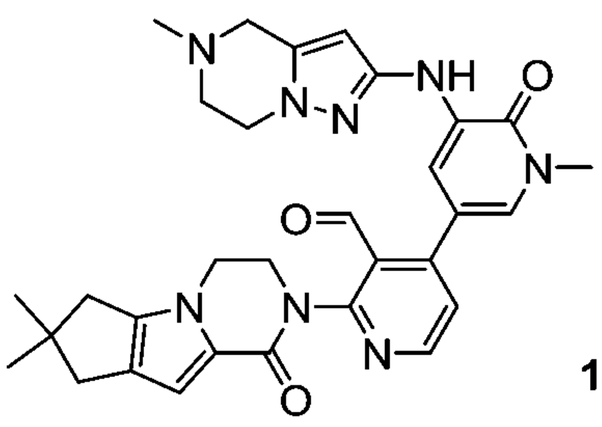


141a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (3.0 g，13.6 mmol)、4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**107e** (1.84 g，9.0 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (826 mg，0.9 mmol)、XantPhos (1.04 mg，1.8 mmol)、Cs_2CO_3 (5.8 g，18.0 mmol)及1,4-二噁烷(40 mL)。三次真空/

氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物自乙酸乙酯再結晶，得到呈黃色固體狀之**141a** (730 mg，31.7%)。MS: $[M+H]^+$ 344.0。

實例141b　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲醛**141b**



141b

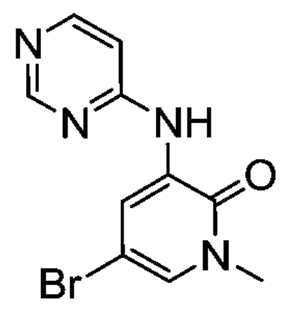
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**141a** (130 mg，0.38 mmol)、1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (146 mg，0.38 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (31 mg，0.038 mmol)、K_3CO_3 (105 mg，0.76 mmol)及DMF (20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(30:1)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**141b** (160 mg，74.6%)。MS: $[M+H]^+$ 567.3。

實例141　2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**141**

向室溫下**141b** (150 mg，0.26 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添

加硼氫化鈉(29 mg，0.78 mmol)且所得混合物攪拌30分鐘。其用水(1.0 mL)淬滅且濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**141** (35 mg，23.2%)。LCMS: $[M+H]^+$ 569.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J*=5.0, 1H), 7.94 (d, *J*=2.5, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=5.5, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 4H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.87 (t, *J*=2.5, 2H), 2.57 (d, *J*=4.0, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)。

實例142a　5-溴-1-甲基-3-(嘧啶-4-基胺基)吡啶-2(1*H*)-酮**142a**

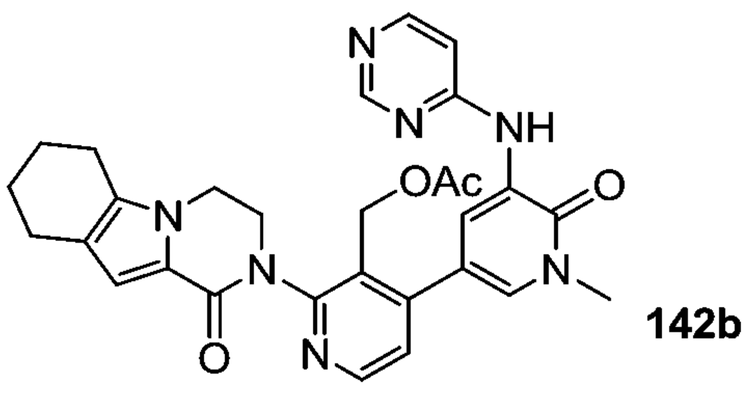


142a

向裝備有磁性攪拌器及氮氣入口之100 mL單頸圓底燒瓶饋入3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.00 g，21.0 mmol)、2-胺基嘧啶(5.61 g，21.0 mmol)、碳酸銫(13.7 g，42.1 mmol)、DMF (5 mL)及1,4-二噁烷(70 mL)。氮氣鼓泡穿過所得懸浮液30分鐘後，添加Xantphos (1.10 g，1.89 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (963 mg，1.05 mmol)。回流冷凝器連接至燒瓶，且反應混合物在100℃下加熱4小時。此後，混合物冷卻至室溫且用90:10二氯甲烷/甲醇(150 mL)及水(100 mL)稀釋，並分離各層。水層用90:10二氯甲烷/甲醇(50 mL)萃取，且合併之有機層用鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，且所得殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，90:10二氯甲烷/甲醇)來純化，得到呈非晶形淡綠色固體狀之**142a**，產率58%

(3.42 g)：mp 217-219℃；^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=5.5, 1.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H)；LCMS (ESI+) *m/z* 281.0 (M+H)。

實例142b　乙酸(4-(1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**142b**



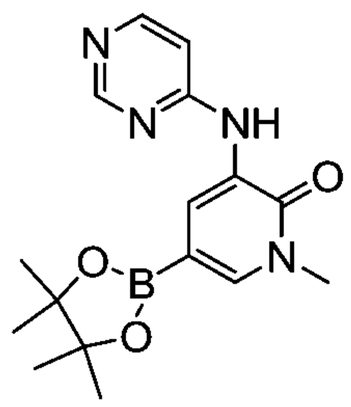
142b

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**142a** (154.5 mg，0.55 mmol)、乙酸(2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-3-基)甲酯**113i** (252.5 mg，0.55 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (25.9 mg，0.03135 mmol)、NaOAc (108 mg，1.1 mmol)、$K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (293 mg，1.1 mmol)、乙腈(6 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(15:1，V/V)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**142b** (117 mg，30%)。LCMS: $[M+H]^+$ 540.2。

實例142　2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**142**

142b (121.6 mg，0.225 mmol)及LiOH (100 mg，4.2 mmol)於^{i}PrOH/THF (1:1，4 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (20 mL×3)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**142** (54 mg，48.2%)。LCMS: $[M+H]^+$ 498.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=2.5, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0, 1H), 8.31 (d, *J*=6.0, 1H), 7.69 (d, *J*=2.5, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.97 (t, *J*=4.5, 1H), 4.39-4.43 (m, 2H), 4.10-4.24 (m, 3H), 3.87 (d, *J*=12.0, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.47 (d, *J*=6, 2H), 1.79 (d, *J*=4.0, 2H), 1.69 (d, *J*=6.0, 2H)。

實例143a 1-甲基-3-(嘧啶-4-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**143a**

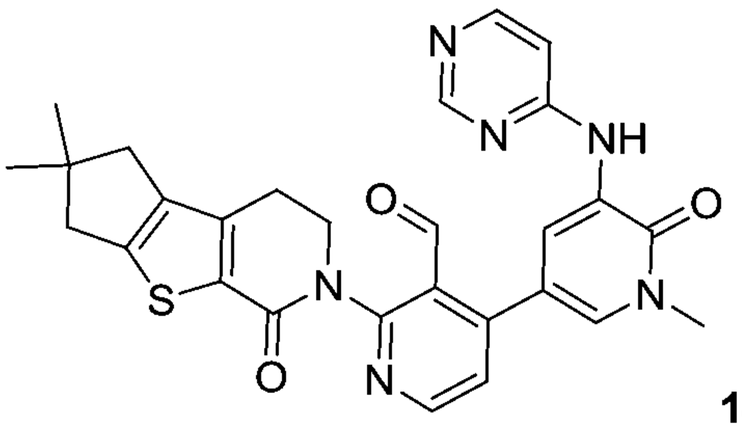


143a

向裝備有磁性攪拌器及冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(嘧啶-4-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**142a** (4.0 g，14 mmol)、X-phos (400 mg，0.7 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (635 mg，0.7 mmol)、KOAc (7.3 mg，28 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼烯) (10.6 g，42 mmol)及1,4-二噁烷(100 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在60℃下加熱8小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減

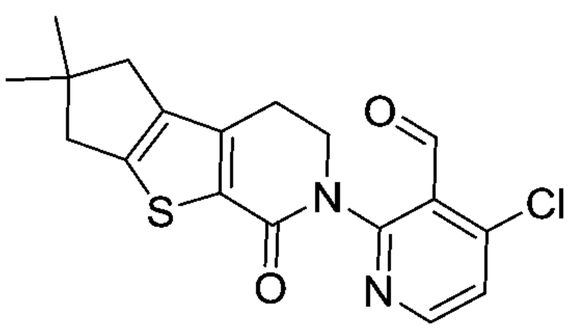
壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**143a** (3.8 mg，82%)。MS: $[M+H]^+$ 329.5。

實例143b　4-(1-甲基-5-(嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}菸鹼醛**143b**



143b

向裝備有磁性攪拌器及冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入含**143a** (150 mg，0.46 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a** (164 mg，0.46 mmol)：



，

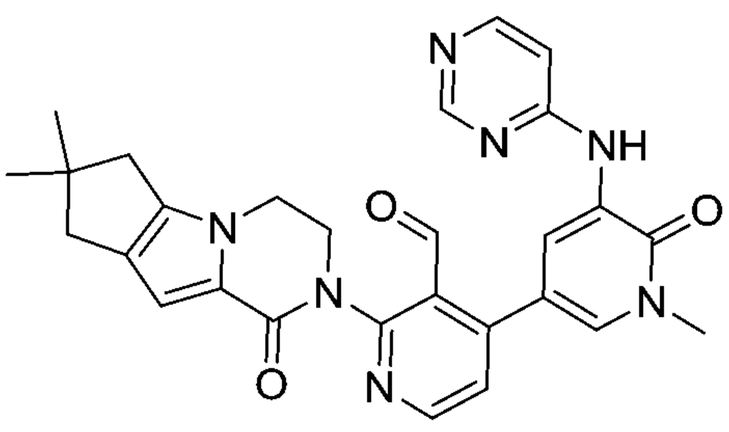
$Pd(dppf)Cl_2$ (16 mg，0.02mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (223 mg，0.92 mmol)之CH_3CN (5 mL)及H_2O (1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在100℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用20:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**143b** (110 mg，48%)。MS: $[M+H]^+$

527。

實例143 6-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-2,2-二甲基-2,3,5,6-四氫-1H,4H-8-硫雜-6-氮雜-環戊二烯并[a]茚-7-酮**143**

143b (110 mg，0.2 mmol)、$NaBH_4$ (30 mg，0.8 mmol)及MeOH (5 mL)之混合物在25℃下攪拌30分鐘。混合物在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (10 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**143** (48 mg，44%)。LCMS: $[M+H]^+$ 529。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=2.5, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=3.0, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.43 (d, *J*=2.5, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.23-1.22 (m, 6H)。

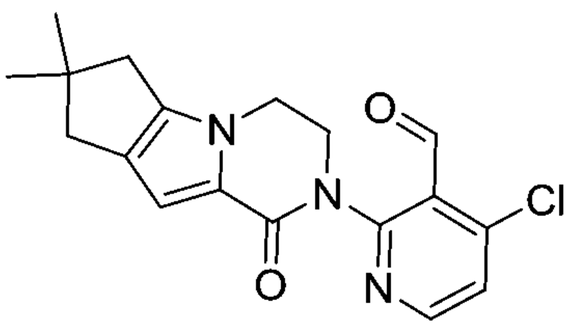
實例144a 4-(1-甲基-5-(嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}菸鹼醛**144a**



144a

向裝備有磁性攪拌器及冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入含1-甲基-3-(嘧啶-4-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-

2(1H)-酮**143a** (150 mg，0.46 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (157 mg，0.46 mmol)：



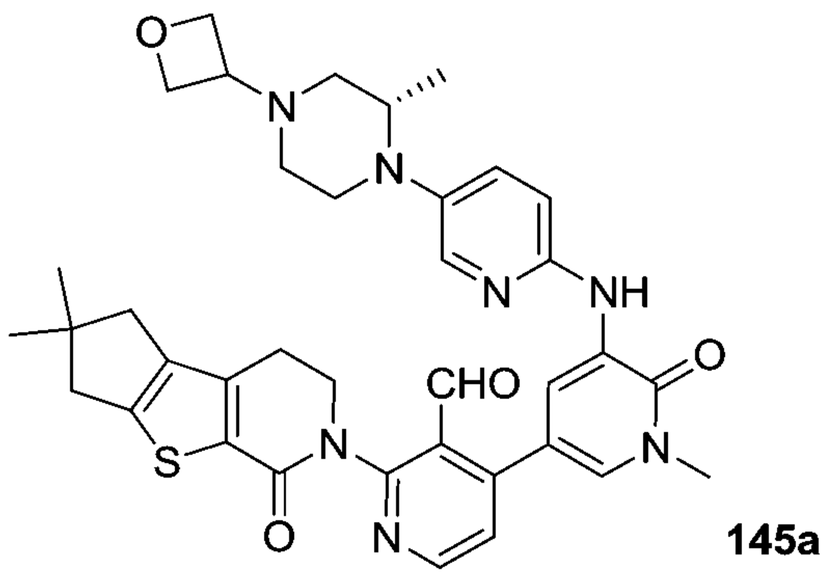
$Pd(dppf)Cl_2$ (16 mg，0.02 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (223 mg，0.92 mmol)之CH_3CN (5 mL)及H_2O (1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在100℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用20:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**144a** (98 mg，48%)。MS: $[M+H]^+$ 510。

實例144　2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并-[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**144**

144a (98 mg，0.19 mmol)、$NaBH_4$ (30 mg，0.8mmol)及MeOH (5 mL)之混合物在25℃下攪拌30分鐘。混合物在真空中蒸發且殘餘物用EtOAc (10 mL×2)萃取。合併之EtOAc萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**144** (25 mg，42%)。LCMS: $[M+H]^+$ 512。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.76-8.74 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50-8.47 (m, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 7.68-7.69 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H),

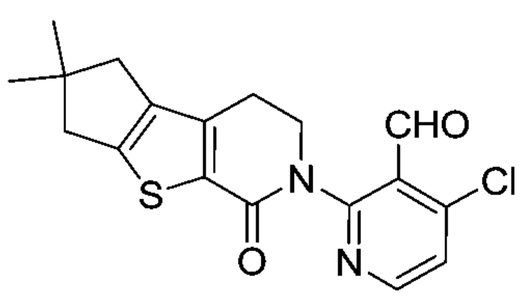
4.44-4.41 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 3 H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.21-1.20 (m, 6H)。

實例145a　(*S*)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}菸鹼醛**145a**



145a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入(S)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**130f** (160 mg，1當量，0.33 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a** (120 mg，1當量，0.33 mmol)：



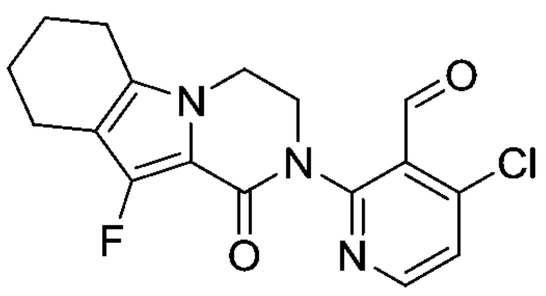
$PdCl_2(dppf)$ (27 mg，0.1當量，0.033 mmol)、K_3PO_4 (140 mg，2當量，0.66 mmol)、NaOAc (54 mg，2當量，0.66 mmol)及CH_3CN (20

mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由管柱層析，用DCM/EtOH (40/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**145a** (97 mg，43%)。MS: $[M+H]^+$ 680.3。

實例145 6-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,2-二甲基-2,3,5,6-四氫-1H,4H-8-硫雜-6-氮雜-環戊二烯并[a]茚-7-酮**145**

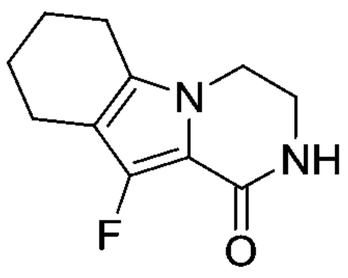
向裝備有磁性攪拌器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**145a** (97 mg，1.0當量，0.14 mmol)、$NaBH_4$ (16 mg，3.0當量，0.42 mmol)及MeOH (10 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**145** (61 mg，63%)。LCMS: $[M+H]^+$ 682.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=2.5, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0, 1H), 7.97 (d, *J*=2.5, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=2.5, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0, 1H), 7.30 (dd, *J*=3.0, 9.0, 1H), 6.81 (d, *J*=9.0, 1H), 4.82-4.79 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 5H), 4.45-4.31 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.07 (d, *J*=5.0, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.60-2.46 (m, 5H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.98 (d, *J*=6.0, 3H)。

實例146a 4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**146a**



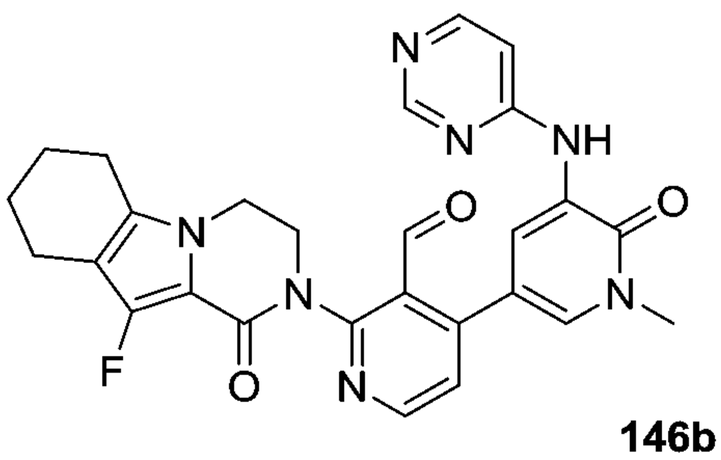
146a

向 2- 溴 -4- 氯 菸 鹼 醛 **103a** (1600 mg，7.27 mmol)、10- 氟 -3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮(500 mg，2.40 mmol)：



於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加KOAc (471 mg，4.82 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (220 mg，0.24 mmol)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基-二苯并哌喃(140 mg，0.24 mmol)。氬氣鼓泡穿過所得溶液30分鐘後，混合物在80℃下攪拌10小時。其冷卻至室溫且添加H_2O (100 mL)。水層分離且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在急驟管柱上，用PE/EA (3:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**146a** (420 mg，49%)。LCMS: $[M+H]^+$ 348。

實例146b 2-(10-氟 -1-側 氧 基 -3,4,6,7,8,9- 六 氫 吡 嗪 并 [1,2-a]吲哚 -2(1H)- 基)-4-(1- 甲 基 -6- 側 氧 基 -5-(嘧 啶 -4- 基 胺 基)-1,6- 二 氫 吡 啶 -3- 基)菸 鹼 醛 **146b**



146b

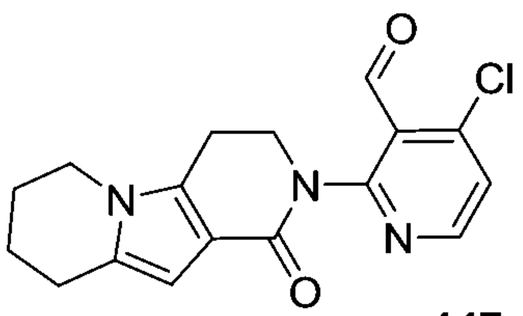
向圓底燒瓶饋入**146a** (200 mg，0.58 mmol)、1-甲基-3-(嘧啶-4-基

胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**143a** (227 mg，0.69 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (47 mg，0.06 mmol)、K_3PO_4 (244 mg，1.15 mmol)、NaOAc (94 mg，1.15 mmol)、乙腈(30 mL)及H_2O (3 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由急驟管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**146b** (79 mg，27%)。LCMS: $[M+H]^+$ 514。

實例146　10-氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**146**

146b (79 mg，0.15 mmol)、$NaBH_4$ (22 mg，0.60)及CH_3OH (10 mL) 之混合物在25℃下攪拌1小時。混合物用CH_2Cl_2 (10 mL×2)萃取。合併之CH_2Cl_2萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**146** (39 mg，49%)。LCMS: $[M+H]^+$ 516。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (d, *J*=2.0, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.52 (d, *J*=5.0, 1 H), 8.35 (d, *J*=5.5, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=2.0, 1 H), 7.36 (d, *J*=5.0, 1 H), 6.76-6.77 (m, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.65 (d, *J*=9.5, 1 H), 4.48 (d, *J*=9.5, 1 H), 4.29 (d, *J*=1.5, 1 H), 4.02-4.13 (m, 2 H), 3.79 (d, *J*=6.5, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.52-2.58 (m, 4 H), 1.85-1.90 (m, 2 H), 1.77 (d, *J*=5.0, 2 H)。

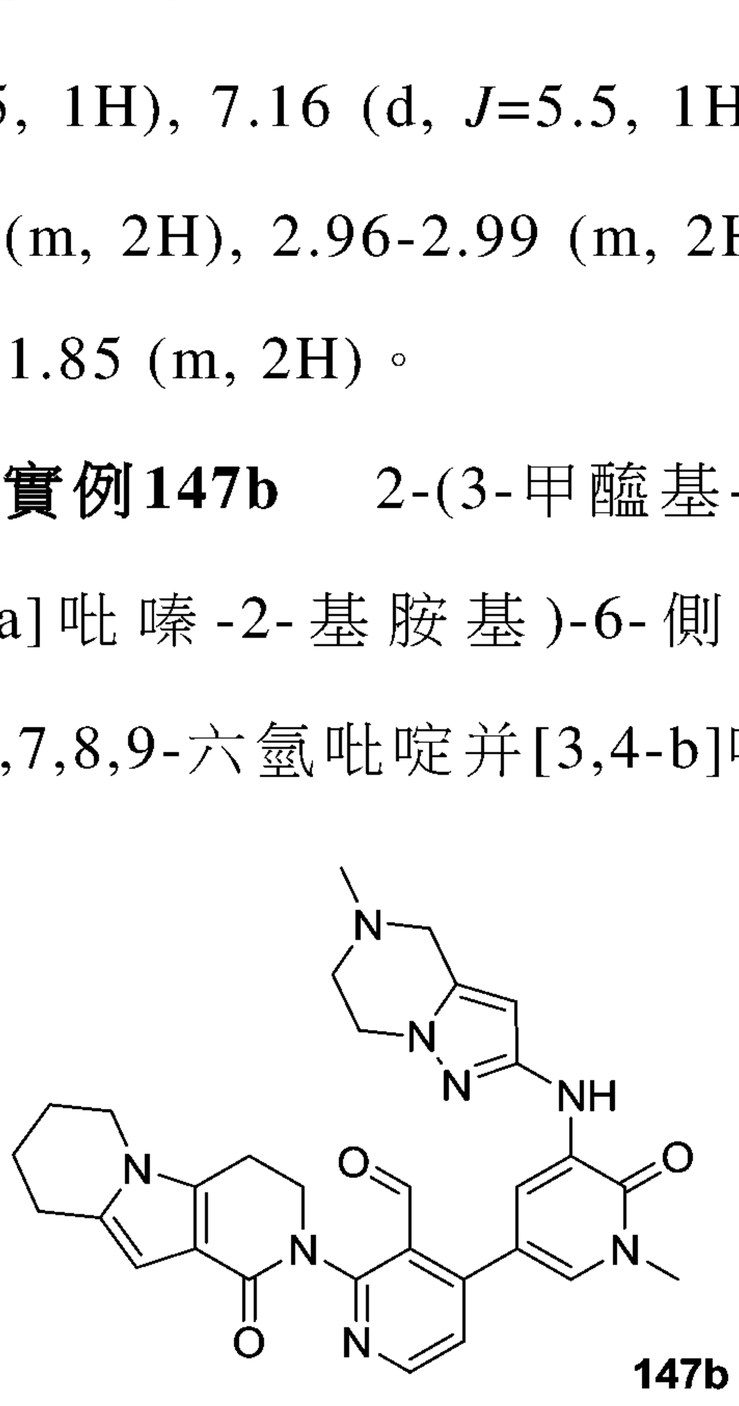
實例147a　4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**147a**



147a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(50 mL)、2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (1.4 g，6.4 mmol)、3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**112d** (0.6 g，3.2 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (293 mg，0.32 mmol)、XantPhos (370 mg，0.64 mmol)及乙酸鉀(627 mg，6.4 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在80℃下加熱隔夜。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用CH_2Cl_2/CH_3OH (20:1，V/V)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**147a** (528 mg，50%)。MS: $[M+H]^+$ 330。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=5.5, 1H), 7.16 (d, *J*=5.5, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 2H), 2.96-2.99 (m, 2H), 2.77-2.78 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.83-1.85 (m, 2H)。

實例147b 2-(3-甲醯基-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**147b**



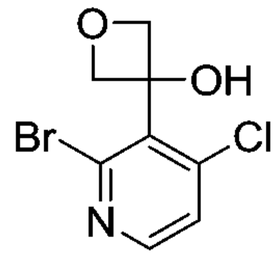
147b

向圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**147a** (100 mg，0.30 mmol)、1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (116 mg，0.30 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (25 mg，0.03 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$(160 mg，0.60 mmol)、NaOAc (59 mg，0.60 mmol)、乙腈(10 mL)及H_2O (5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由急驟管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**147b** (100 mg，60%)。LCMS: $[M+H]^+$ 553。

實例147　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**147**

147b (100 mg，0.18 mmol)、$NaBH_4$ (21 mg，0.54)及CH_3OH (10 mL)之混合物在25℃下攪拌1小時。混合物用CH_2Cl_2 (10 mL×2)萃取。合併之CH_2Cl_2萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**147** (60 mg，60%)。LCMS: $[M+H]^+$ 555。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, *J*=5.0, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=5.0, 1H), 7.41 (d, *J*=2.0, 1H), 7.29 (d, *J*=5.0, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.33-4.42 (m, 2H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.91-3.96 (m, 3H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H)。

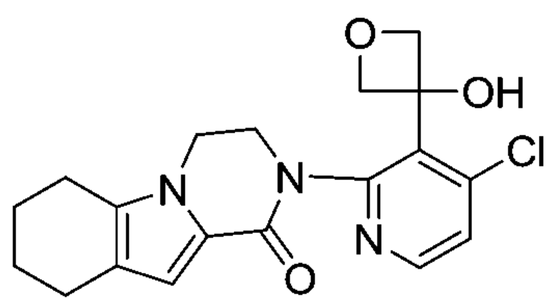
實例148a　3-(2-溴-4-氯吡啶-3-基)氧雜環丁-3-醇**148a**



148a

在-70℃下向2-溴-4-氯吡啶(14 g，70 mmol)於無水THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (42.0 mL，84.0 mmol，2.0 M)。在此溫度下攪拌0.5小時後，緩慢添加氧雜環丁-3-酮(6.6 g，90 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液且反應混合物在0℃下再攪拌1小時。添加飽和NH_4Cl水溶液(50 mL)及EA (200 mL)。混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌。經無水硫酸鎂乾燥後，溶劑蒸發且粗物質藉由SGC，用DCM溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**148a** (8.8 g，45%)。MS: $[M+H]^+$ 266.0。

實例148b 2-(4-氯-3-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**148b**



148b

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**101e** (190 mg，1.0 mmol)、**148a** (795 mg，3.0 mmol)、CuI (95 mg，0.5 mmol)、DMEDA (88 mg，1.0 mmol)、KOAc (294 mg，3.0 mmol)及1,4-二噁烷(50 ml)。系統抽空，接著用N_2再填充。回流冷凝器連接至燒瓶，且反應混合物在85℃下加熱15小時。接著混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用2:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到

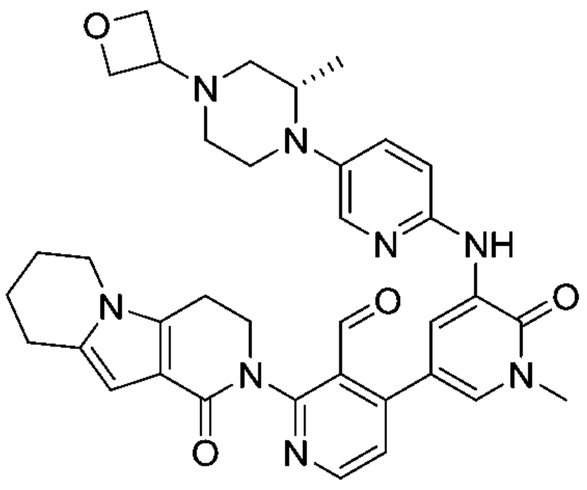
呈黃色固體狀之**148b** (156 mg，42%)。MS: $[M+H]^+$ 374.2。

實例148　(*S*)-2-(3-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮

148

向100 mL單頸圓底燒瓶饋入含**148b** (100 mg，0.3 mmol)、(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**130f** (173 mg，0.36 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg，0.015 mmol)、K_3PO_4 (130 mg，0.6 mmol)及$NaOAc·3H_2O$ (90 mg，0.6 mmol)之CH_3CN (30 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由急驟管柱層析，用25:1 DCM/MeOH溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**148** (30 mg，20%)。MS: $[M+H]^+$ 693.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J*=2, 1H), 8.50 (d, *J*=5, 1H), 8.01 (d, *J*=2.5, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, *J*=8.5, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.93 (d, *J*=6, 1H), 4.71-4.63 (m, 6H), 4.46 (d, *J*=7.5, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.90 (d, *J*=12.5, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.10 (t, *J*=4.5, 2H), 2.63-2.48 (m, 7H), 2.22 (t, *J*=7.5, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.02-1.00 (m, 3H)。

實例149a　(*S*)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**149a**



149a

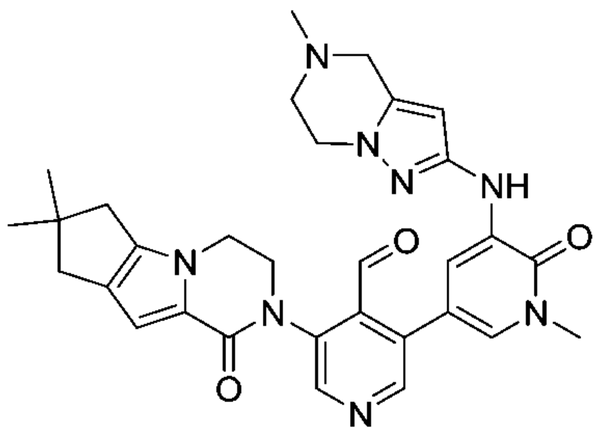
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139a** (100 mg，0.30 mmol)、(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191j** (146 mg，0.30 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (25 mg，0.030 mmol)、三水合K_3PO_4 (160 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(49 mg，0.60 mmol)、乙腈(20 mL)及水(3 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**149a** (97 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 649。

實例149　2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-芴-1-酮**149**

149a (97 mg，0.15 mmol)、$NaBH_4$ (17 mg，0.45)及甲醇(10 mL)之混合物在25℃下攪拌1小時。反應混合物接著用水(10 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**149** (62 mg，63%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 651.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ

8.63 (s, 1H), 8.46 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.31 (*J*=5.0 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 3H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 3H), 1.77-1.75 (m, 1H), 0.93 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例150a 3-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-5-[1-甲基-5-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-4-甲醛**150a**



150a

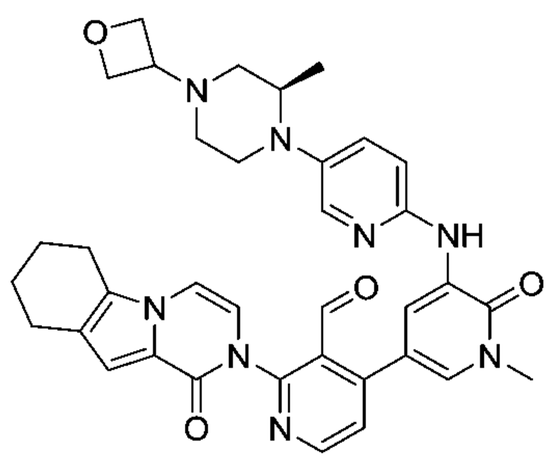
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入3-溴-5-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-甲醛**107f** (233 mg，0.60 mmol)、1-甲基-3-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮**135a** (231 mg，0.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (49 mg，0.060 mmol)、乙酸鉀(118 mg，1.2 mmol)、三水合K_3PO_4 (320 mg，1.2 mmol)、乙腈(12 mL)及水(5滴)。三次真空/氬

氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈固體狀之**150a** (168 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 567。

實例150 2-[4-羥基甲基-1'-甲基-5'-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**150**

在0℃下向**150a** (170 mg，0.30 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(68 mg，1.8 mmol)。混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著反應混合物用水(2 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**150** (42 mg，25%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 569。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.37-4.35 (m 1H), 4.22-4.18 (m, *3*H), 4.05-3.97 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 2.86 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.26 (s, 6H)。

實例151a (*R*)-3-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**151a**



151a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入

1,4-二噁烷(60 mL)、5-溴-2-硝基吡啶(2.0 g，10.0 mmol)、(*R*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，10.0 mmol)及碳酸銫(6.5 g，20 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物10分鐘後，添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)(915 mg，1.0 mmol)及XantPhos (579 mg，1.0 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱15小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(100 mL)與水(100 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**151a** (1.6 g，44%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 323。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.80 (d, *J*=12.5 Hz, 2H), 3.06-3.23 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.09 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例151b　(*R*)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**151b**

250 mL燒瓶用氮氣淨化且饋入**151a** (1.5 g，4.6 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，200 mg)及甲醇(70 mL)。其抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌10小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈褐色固體狀之**151b** (1.1 g，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 293。

實例151c　(*R*)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**151c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入

1,4-二噁烷(40 mL)、**151b** (1.0 g，3.4 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.7 g，10.2 mmol)及碳酸銫(2.2 g，6.8 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物10分鐘後，添加XantPhos (198 mg，0.34 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (313 mg，0.34 mmol)。反應混合物進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱5小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(50 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**151c** (1.1 g，63%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 478。

實例151d　(*R*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**151d**

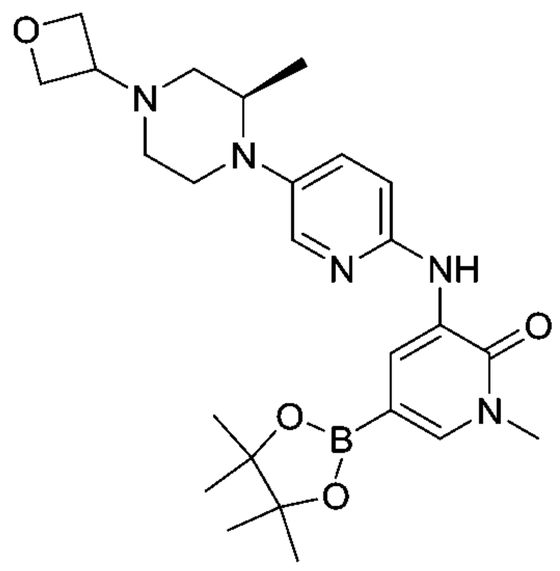
向**151c** (600 mg，1.26 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物添加HCl/二噁烷(4 *M*，4 mL)。反應混合物在室溫下攪拌4小時。其接著在減壓下濃縮。殘餘物用1 M NaOH水溶液鹼化且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**151d** (450 mg，95%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 378。

實例151e　(*R*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**151f**

151d (40.0 g，106 mmol)、氧雜環丁-3-酮(11.4 g，159 mmol)、$NaBH_3CN$ (10.0 g，159 mmol)及氯化鋅(21.3 g，159 mmol)於甲醇(700 mL)中之混合物在50℃下攪拌5小時。水(50 mL)添加至混合物中且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×200 mL)萃取且合併之有機層在減

壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**151e** (35 g，73%)。MS: $[M+H]^+$ 434。

實例151f　(*R*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**151f**



151f

向**151e** (2.0 g，4.60 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼咯) (3.50 g，13.80 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加 $PdCl_2$(dppf) (377.10 mg，0.46 mmol)及乙酸鉀(2.70 g，27.80 mmol)。混合物在氬氣氛圍下在10℃下攪拌12小時。反應後，混合物過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用15:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**151f** (1.10 g，49%)。MS: $[M+H]^+$ 482.3

實例151g　(*R*)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**151g**

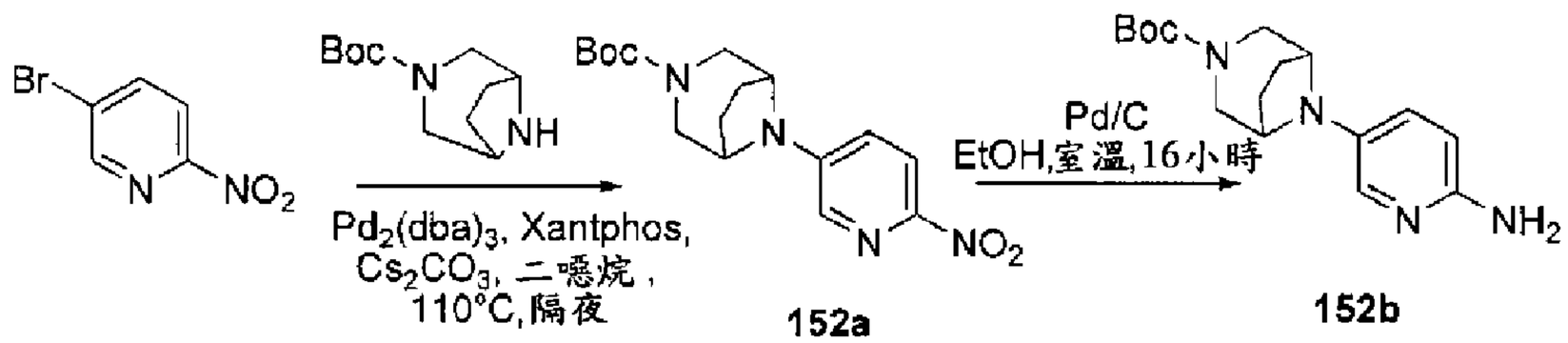
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**103b** (150 mg，0.45

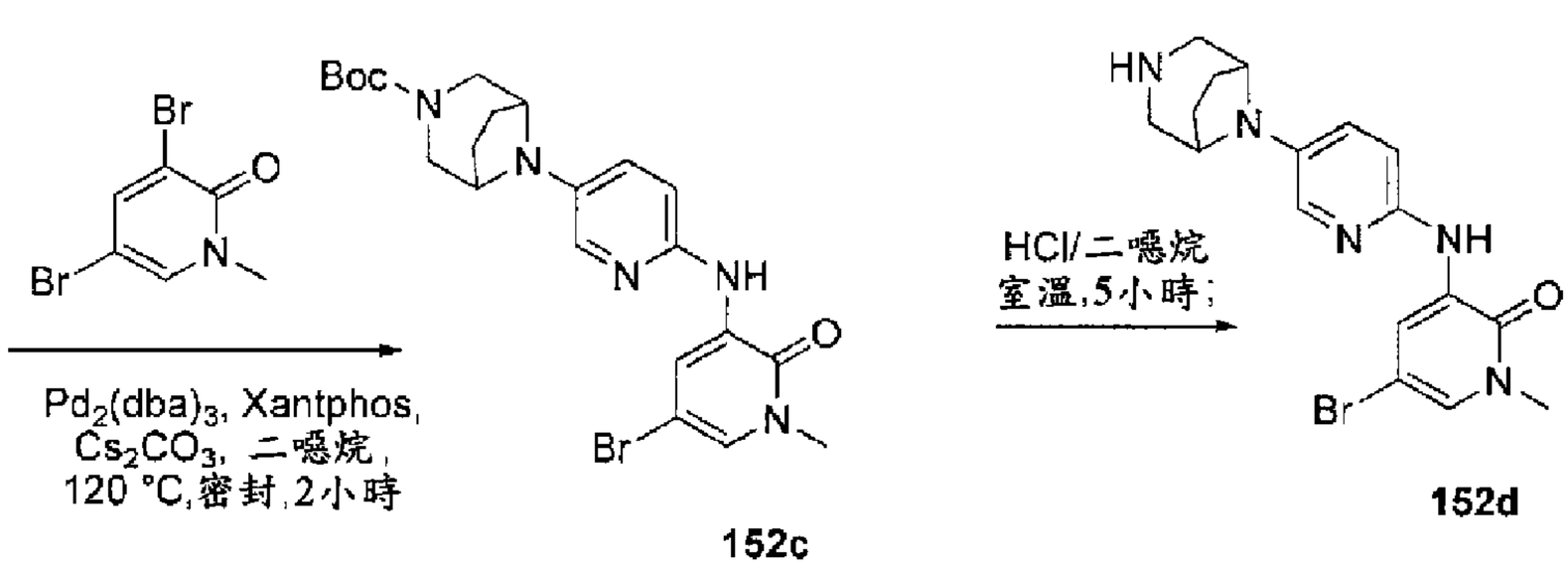
mmol)、**151f** (331 mg，0.69 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (37 mg，0.045 mmol)、K_3PO_4 (190 mg，0.90 mmol)、乙酸鈉(74 mg，0.90 mmol)、乙腈(15 mL)及水(1.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**151g** (89 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 647

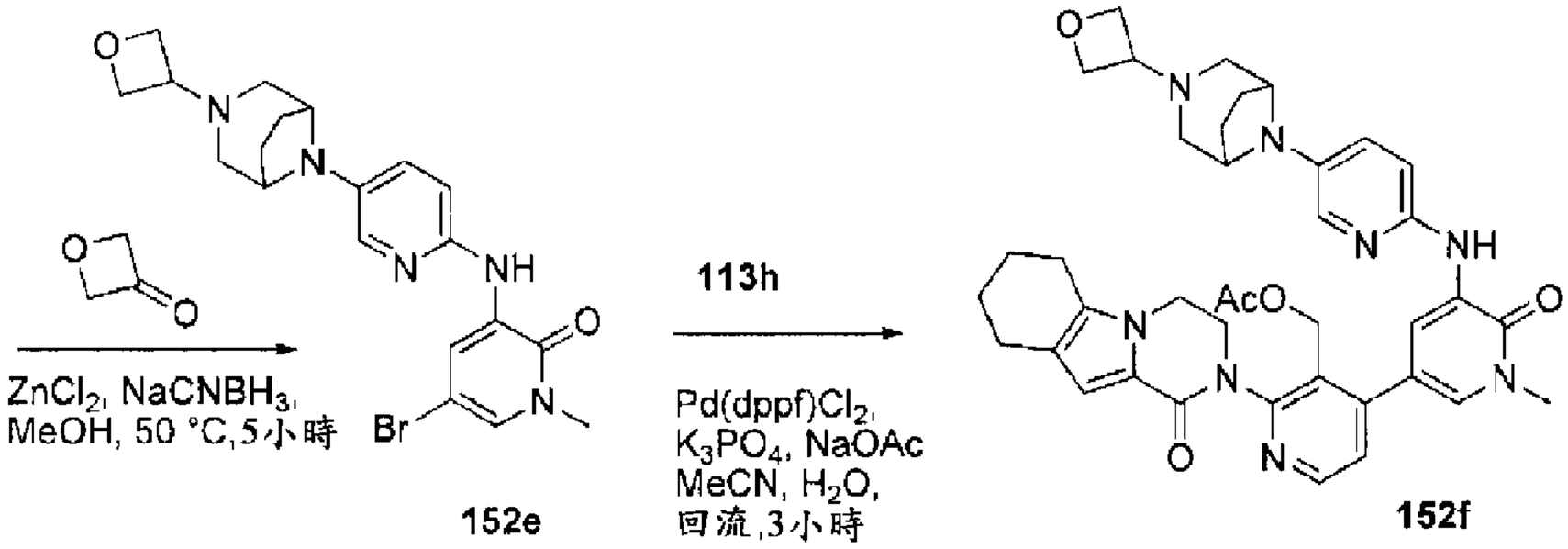
實例151　2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**151**

151g (89 mg，0.14 mmol)、$NaBH_4$ (22 mg，0.60)及甲醇(10 mL)之混合物在25℃下攪拌1小時。混合物用水(8 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**151** (35 mg，39%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 649。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.98 (bs, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.33 (m, 4H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.39-3.38 (m, 2H), 3.09-3.08 (m, 1H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.20-2.17 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.75-1.74 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例152a　8-(6-硝基吡啶-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯**152a**







向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(100 mL)、5-溴-2-硝基吡啶(2.5 g，12.4 mmol)、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(869 g，4.1 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (193 mg，0.21 mmol)、XantPhos (237 mg，0.41 mmol)及碳酸銫(2.7 g，8.2 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下攪拌隔夜。反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用3:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**152a** (2.63 g，66.8%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 335.2。

實例152b　8-(6-胺基吡啶-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯**152b**

100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**152a** (2.5 g，7.5 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，250 mg)及甲醇(40 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌16小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之**152b** (1.51 g，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 305.3。

實例152c　8-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯**152c**

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**152b** (1.3 g，4.3 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.2 g，4.3 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (394 mg，0.43 mmol)、XantPhos (497 mg，0.86 mmol)、Cs_2CO_3 (2.8 g，8.6 mmol)及1,4-二噁烷(15 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在120℃下攪拌2小時。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**152c** (900 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 490.3。

實例152d　3-(5-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)吡啶-2-基胺基)-5-溴-1-甲基-吡啶-2(1H)-酮**152d**

152c (900 mg，1.84 mmol)與4.0*M* HCl/二噁烷(60 mL)之混合物在室溫下攪拌5小時。其接著在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗**152d** (700 mg，98%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 390.3。

實例152e　5-溴-1-甲基-3-(5-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-3,8-二氮雜雙

環[3.2.1]辛烷-8-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**152e**

152d (676 mg，1.7 mmol)、氧雜環丁-3-酮(251 mg，3.5 mmol)、$NaBH_3CN$ (274 mg，4.4 mmol)及氯化鋅(592 mg，4.4 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在50℃下攪拌5小時。添加水且混合物在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷萃取三次。合併之萃取物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗**152e** (650 mg，84%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 446.2。

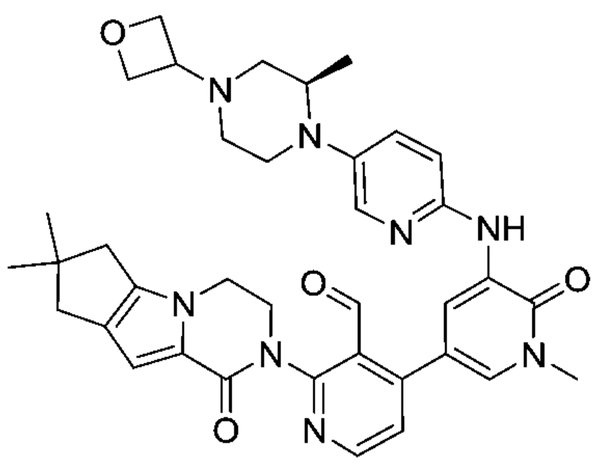
實例152f　乙酸(4-(1-甲基-5-(5-(3-(氧雜環丁烷-3-基)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**152f**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**152e** (300 mg，0.67 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113h** (257 mg，0.67 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (55 mg，0.067 mmol)、K_3PO_4 (284 mg，1.34 mmol)、乙酸鈉(110 mg，1.34 mmol)、水(6滴)及乙腈(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下攪拌3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**152f** (200 mg，42%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 705.4。

實例152　2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((1S,5R)-3-氧雜環丁烷-3-基-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**152**

152f (180 mg，0.26 mmol)及氫氧化鋰(215 mg，5.1 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在35℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用水及乙酸乙酯稀釋。水相分離且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**152** (12 mg，71%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 663.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 3H), 4.39-4.37 (m, 3H), 4.25-4.19 (m, 5H), 3.85 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.66-2.54 (m, 4H), 2.40-2.36 (m, 3H), 2.17 (d, J=10.5 Hz, 2H), 1.94-1.65 (m, 8H)。

實例153a　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(2*R*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲醛**153a**



153a

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-

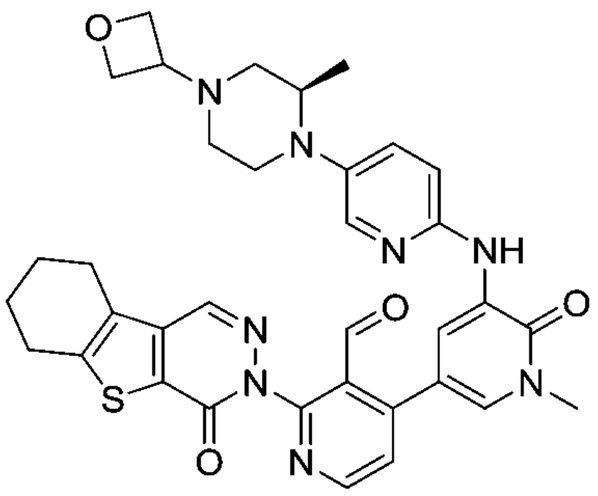
3-甲醛**108a** (105 mg，0.30 mmol)、1-甲基-3-({5-[(2*R*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮**151g** (216 mg，0.45 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (25 mg，0.030 mmol)、K_3PO_4 (126 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(49 mg，0.60 mmol)、乙腈(15 mL)及水(1.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在80℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**153a** (82 mg，41%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 663。

實例153　2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**153**

153a (82 mg，0.12 mmol)、$NaBH_4$ (22 mg，0.60)及甲醇(10 mL)之混合物在25℃下攪拌1小時。其接著用水(5 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**153** (22 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 665。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H),7.36 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m,1H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.71-4.32 (m, 7H), 4.15 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.85 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 7H), 2.22-2.20 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 0.98 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例154a　4-[1-甲基-5-({5-[(2*R*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌

嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**154a**



154a

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (84 mg，0.24 mmol)、(*R*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**151g** (173 mg，0.36 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (20 mg，0.024 mmol)、K_3PO_4 (100 mg，0.48 mmol)、乙酸鈉(40 mg，0.48 mmol)、乙腈(20 mL)及水(2 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**154a** (112 mg，70%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 665。

實例154　3-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**154**

154a (150 mg，0.23 mmol)、$NaBH_4$ (35 mg，0.92)及甲醇(10 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。混合物接著用水(8 mL)淬滅且在減壓

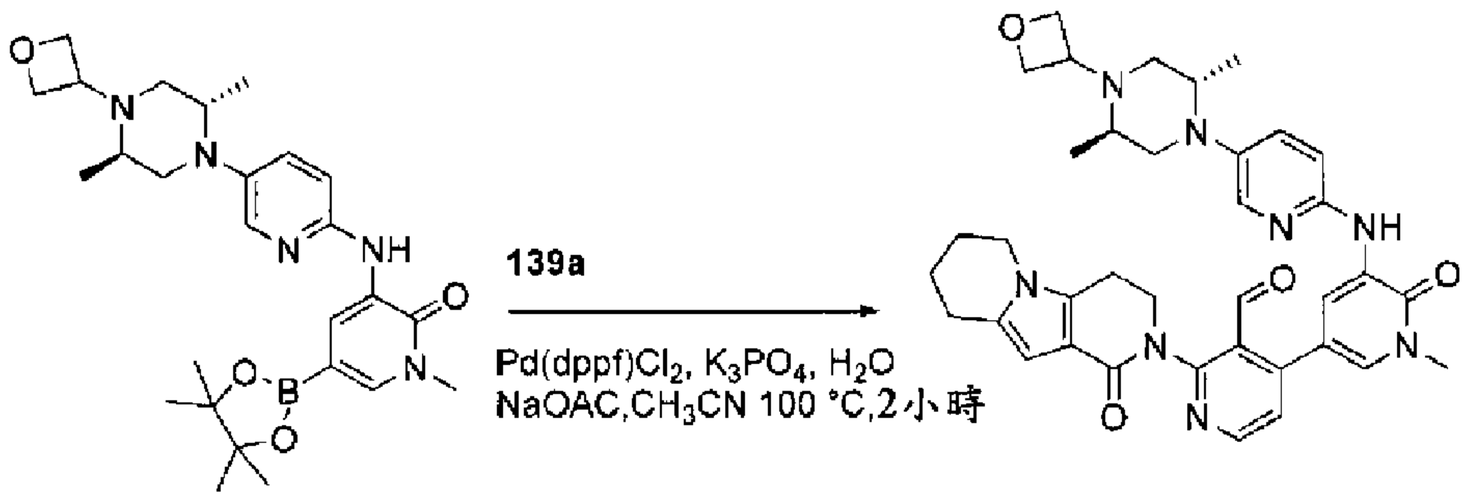
下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**154** (29 mg，19%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 667。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.49-8.47 (m, 2H), 7.85 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.85 (t, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.43-4.36 (m, 4H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 6H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.16 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 1.89-1.86 (m, 4H), 0.92 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例155a　3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**155a**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**122e** (3.0 g，6.70 mmol)、Pin_2B_2 (8442 mg，33.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (311 mg，0.34 mmol)、X-phos (319 mg，0.67 mmol)、乙酸鉀(1970 mg，20.1mmol)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在60℃下加熱16小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物用8:1石油醚/乙酸乙酯(80 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**155a** (3 g，90%)。MS: $[M+H]^+$ 496.4。

實例155b　4-(5-(5-(2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-

3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**155b**



155a **155b**

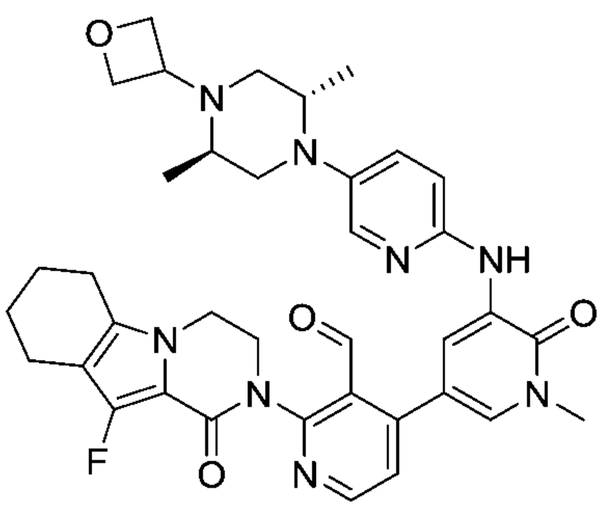
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139a** (133 mg，0.40 mmol)、**155a** (198 mg，0.40 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (17 mg，0.020 mmol)、K_3PO_4 (254 mg，1.2 mmol)、乙酸鈉(98 mg，1.2 mmol)、水(5滴)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**155b** (80 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 663.3。

實例155 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-茀-1-酮**155**

向0℃下**155b** (80 mg，0.12 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(12 mg，0.36 mmol)。反應混合物攪拌30分鐘。其接著用水(1 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**155** (32 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 665.3。^1H NMR (500 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.82 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.02 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 3H), 4.44-4.39 (m,1H), 4.31-4.29 (m,1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.72 (d, *J*=10.0 Hz, 2H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.98-1.97。

實例156a　4-(5-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**156a**



156a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入3-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**155a** (171 mg，0.35 mmol)、4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (120 mg，0.35 mmol)、K_3PO_4 (146 mg，0.69 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (28 mg，0.035 mmol)、乙酸鈉(56 mg，0.69 mmol)、水(5滴)及乙腈(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在

減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40/1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**156a** (60 mg，25%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 681.3。

實例156　2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-10-氟-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**156**

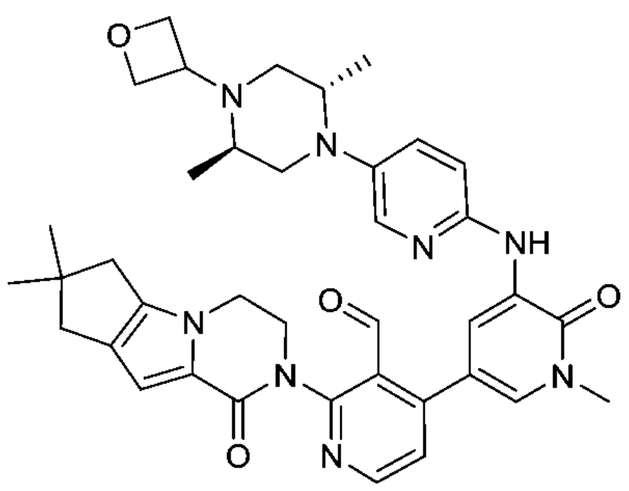
向裝備有磁性攪拌器之50 mL圓底燒瓶饋入**156a** (60 mg，0.088 mmol)、$NaBH_4$ (17 mg，0.44 mmol)及甲醇(10 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時。其接著用水淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**156** (15 mg，25%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 683.5。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.81 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.99-4.59 (m, 6H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 5H), 1.97-1.76 (m, 5H), 0.89-0.87 (m, 重疊, 6H)。

實例157　2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-4-羥基甲基-1'-甲基-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**157**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入3-溴-5-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2a]吲哚-2(1H)-基)異菸鹼醛**101f** (200 mg，0.54 mmol)、3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼

喃-2-基)吡啶-2(1H)-酮**155a** (267 mg，0.54 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (44 mg，0.054 mmol)、K_3PO_4 (229 mg，1.08 mmol)、乙酸鈉(89 mg，1.08 mmol)、水(0.2 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**157** (35.5 mg，11%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 665.4。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65-8.63 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 7.36 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.75-4.54 (m, 重疊, 6H), 4.37-4.13 (m, 重疊, 4H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.74-3.73 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.91-2.90 (m, 1H), 2.74-2.44 (m, 重疊, 7H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H), 0.90-0.89 (m, 6H)。

實例158a　4-[5-({5-[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**158a**



158a

向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入(4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}

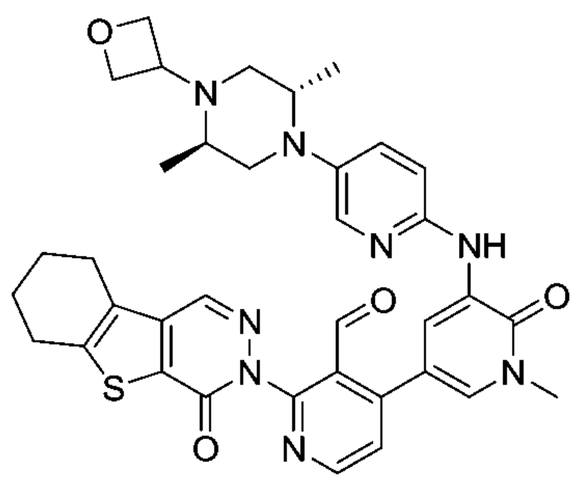
吡啶-3-甲醛) **108a** (280 mg，0.80 mmol)、3-(5-((2S,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**155a** (480 mg，0.96 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg，0.040 mmol)、K_3PO_4 (339 mg，1.6 mmol)、三水合乙酸鈉(218 mg，1.6 mmol)及乙腈(100 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**158a** (300 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 677.3。

實例158　2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**158**

158a (200 mg，0.30 mmol)及$NaBH_4$ (36 mg，0.90 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物用水(5 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**158** (110 mg，55%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 679.4。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37-7.36 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 5.07 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 3H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.76 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20-3.17

(m, 1H), 2.92 (dd, *J*=3.0, 11.5 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.58 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.92-0.89 (m, 6H)。

實例159a 4-[5-({5-[2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**159a**



159a

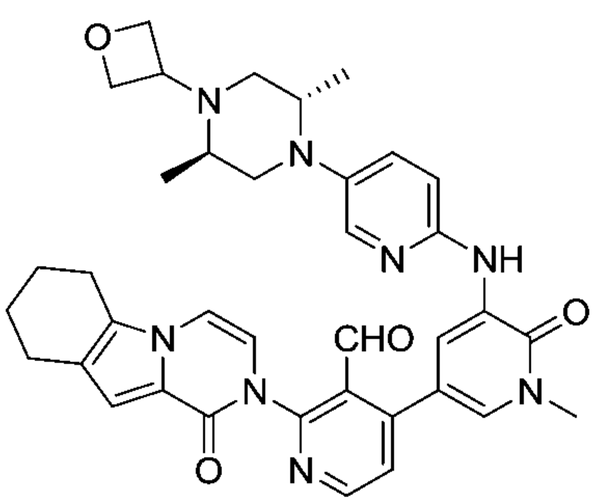
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (200 mg，0.58 mmol)、3-({5-[(2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮**155a** (1.0 g，2.0 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (47 mg，0.060 mmol)、K_3PO_4 (280 mg，1.2 mmol)、乙酸鈉(95 mg，1.2 mmol)、乙腈(15 mL)及水(1.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**159a** (150 mg，38%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 679。

實例159 3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪

-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**159**

159a (130 mg，0.19 mmol)、$NaBH_4$ (22 mg，0.60)及甲醇(10 mL)之混合物在25℃下攪拌1小時。混合物接著用水(8 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**159** (28 mg，22%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 681。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.65 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.67-4.61 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.34-4.33 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 6H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 4H), 0.91 (d, *J*=6.0 Hz, 6H)。

實例160a　4-(5-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**160a**



160a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**103b**

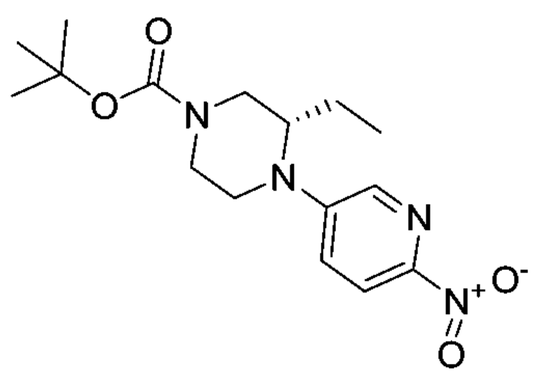
(150 mg，1.0當量，0.46 mmol)、3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**155a** (228 mg，0.46 mmol)、K_3PO_4 (195 mg，0.92 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (37 mg，0.046 mmol)、乙酸鈉(75 mg，0.92 mmol)、水(8滴)及乙腈(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在80℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/乙醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**160a** (80 mg，26%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 661.4。

實例160　2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**160**

向裝備有磁性攪拌器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**160a** (80 mg，0.12 mmol)、$NaBH_4$ (23 mg，0.60 mmol)及甲醇(10 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時。其用水(1 mL)淬滅且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**160** (44 mg，55%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 663.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72-8.70 (m, 1H), 8.57 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.76-4.32 (m, 6H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.87-1.84 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=6.5 Hz, 6H)。

實例161a　(*S*)-3-乙基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

161a



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(50 mL)、5-溴-2-硝基吡啶(2.02 g，10 mmol)、(*S*)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.14 g，10.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (458 mg，0.50mmol)、XantPhos (576 mg，1.0 mmol)及碳酸銫(6.52 g，20 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱隔夜。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用3:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**161a** (700 mg，22%)。MS: $[M+H]^+$ 336。

實例161b　(*S*)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

161b

100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**161a** (0.7 g，2.08 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，208 mg)及甲醇(40 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌6小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**161b** (568 mg，89%)。MS: $[M+H]^+$ 306。

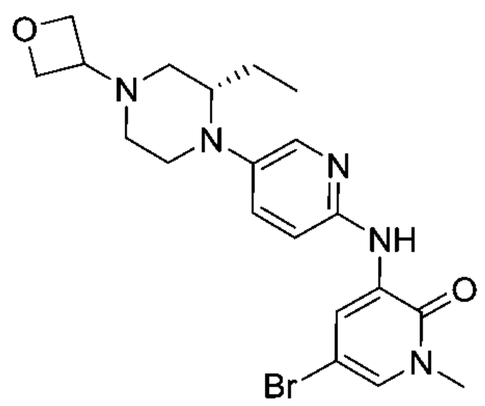
實例161c　(*S*)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**161c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(50 mL)、**161b** (568 mg，1.86 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(498 mg，1.86 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (85 mg，0.093mmol)、XantPhos (107 mg，0.186 mmol)及碳酸銫(1.198 g，3.72 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱6小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**161c** (502 mg，55%)。MS: $[M+H]^+$ 492。

實例161d　(*S*)-5-溴-3-(5-(2-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**161d**

161c (502 mg，1.02 mmol)、二氯甲烷(2 mL)及4.0 *M* HCl/二噁烷(4 mL)之混合物在室溫下攪拌5小時。其接著在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗**161d** (263 mg，66%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS: $[M+H]^+$ 392。

實例161e　(*S*)-5-溴-3-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**161e**



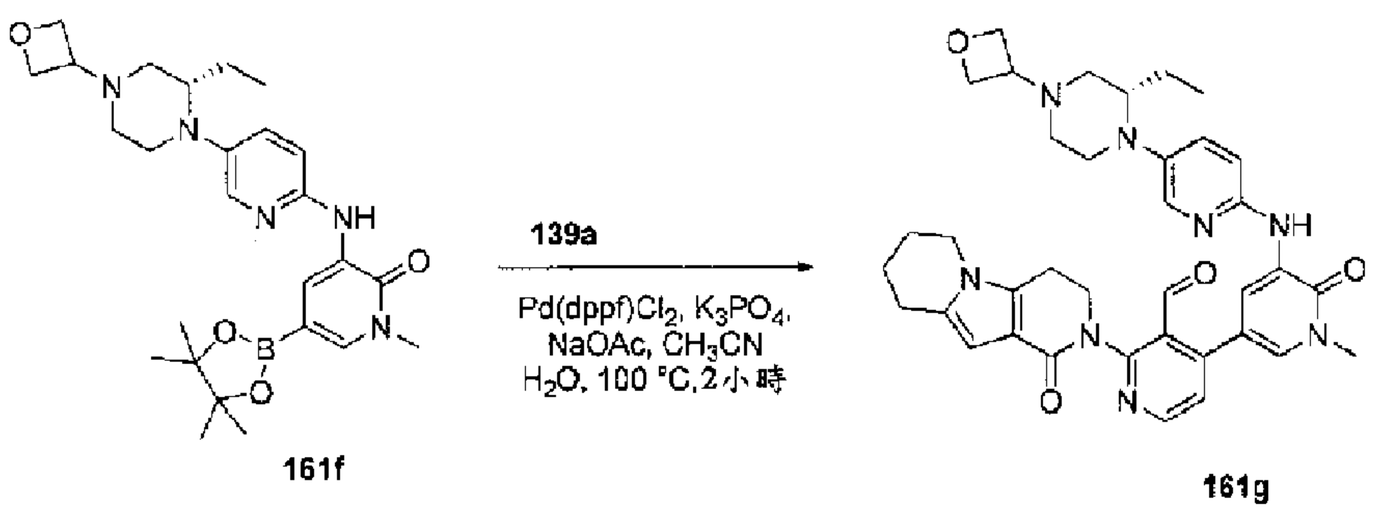
161d (263 mg，0.67 mmol)、氧雜環丁-3-酮(96 mg，1.34 mmol)、$NaBH_3CN$ (104 mg，1.68 mmol)及氯化鋅(227 mg，1.68 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在50℃下攪拌5小時。水(10 mL)接著

添加至反應物中。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**161e** (203 mg，68%)。MS: $[M+H]^+$ 448。

實例161f　(*S*)-3-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**161f**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**161e** (3219 mg，7.20 mmol)、Pin_2B_2 (9072 mg，36.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (329 mg，0.36 mmol)、X-phos (302 mg，0.72 mmol)、乙酸鉀(2117 mg，21.6mmol)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在60℃下加熱16小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用8:1石油醚/乙酸乙酯(80 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**161f** (3.0 g，84%)。MS: $[M+H]^+$ 496.4。

實例161g　4-(5-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**161g**



161f　　161g

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**161f** (200 mg，0.40

mmol)、4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139a** (132 mg，0.40 mmol)、三水合K_3PO_4 (213 mg，0.80 mmol)、乙酸鈉(66 mg，0.80 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (16 mg，0.020 mmol)及乙腈(20 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在N_2保護下在100℃下加熱2小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(50 mL)及水(50 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**161g** (150 mg，57%)。MS-ESI: [M+H]+ 663。

實例161　2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-2,3,5,6,7,8-六氫-4H-2,4b-二氮雜-芴-1-酮**161**

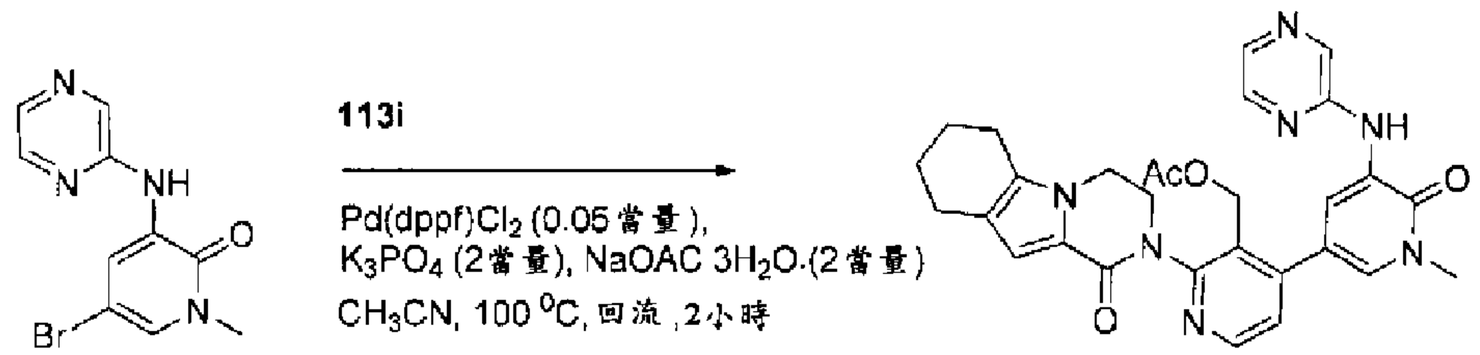
在室溫下向**161g** (120 mg，0.18 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (21 mg，0.54 mmol)。反應物攪拌1小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至水(20 mL)中且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物固體藉由製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**161** (97 mg，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 665。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 5H), 4.45-

4.40 (m, 1H), 4.30 (t, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.14-3.12 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 0.82 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

實例162a　5-溴-1-甲基-3-(吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**162a**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入吡嗪-2-胺(500 mg，5.3 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1335 mg，5.3 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (229 mg，0.25 mmol)、XantPhos (289 mg，0.50 mmol)、碳酸銫(3.26 g，10 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下攪拌2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**162a** (420 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 281.0。

實例162b　乙酸(4-(1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**162b**



162a　　**162b**

向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**162a** (170 mg，0.61 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并

[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (280 mg，0.72 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg，0.037 mmol)、三水合K_3PO_4 (270 mg，1.2 mmol)、乙酸鈉(180 mg，1.2 mmol)、乙腈(20 mL)及水(0.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**162b** (130 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 540.3。

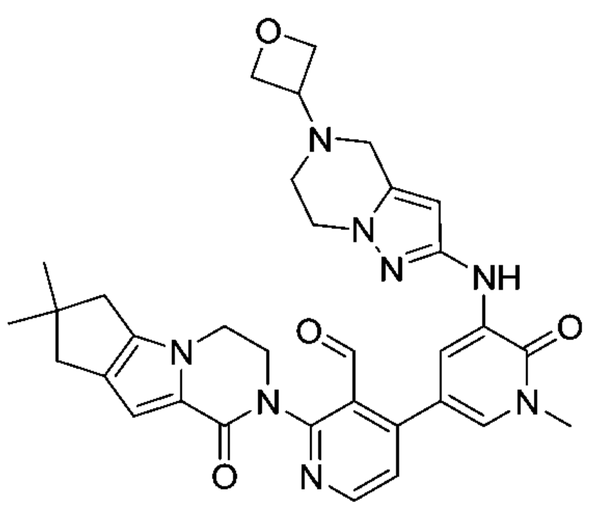
實例162　2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**162**

162b (110 mg，0.20 mmol)及氫氧化鋰(84 mg，2.0 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用水及乙酸乙酯稀釋。水相分離且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**162** (85 mg，85%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 498.3。^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8.73 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15-8.14 (m, 2H), 8.01 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37(d, *J*=5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 3H), 1.80-1.79 (m, 2H)。

實例163a　1-甲基-5-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基硼酸**163a**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**125i** (1.0 g，2.64 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (2.0 g，7.92 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (190 mg，0.26 mmol)、乙酸鉀(776 mg，7.92 mmol)及二噁烷(40 mL)。氬氣鼓泡至混合物30分鐘後，回流冷凝器連接至燒瓶且混合物在氬氣氛圍下在100℃下攪拌6小時。所得混合物過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由逆相Combiflash，用含0.3% NH_4HCO_3之水/CH_3CN溶離來純化，得到呈白色固體狀之**163a** (300 mg，33%)。MS: $[M+H]^+$ 346。

實例163b　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(1-甲基-5-{[5-(氧雜環丁烷-3-基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-甲醛**163b**



163b

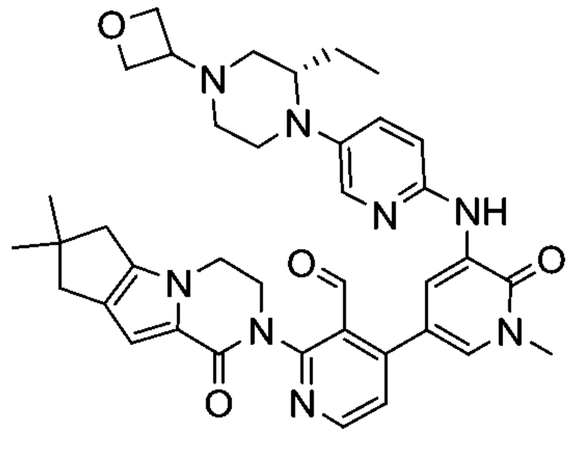
向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入(4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛) **108a** (280 mg，0.81 mmol)、**163a** (440 mg，0.96 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg，0.049 mmol)、K_3PO_4 (360 mg，1.6 mmol)、三水合乙酸鈉(240 mg，1.6 mmol)、水(6滴)及乙腈(20 mL)。

系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**163b** (150 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 609.3。

實例163　2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-氧雜環丁烷-3-基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**163**

163b (80 mg，0.12 mmol)及$NaBH_4$ (15 mg，0.36 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物在30℃下攪拌2小時。混合物用水淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈深紅色固體狀之**163** (30 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 611.4。^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=5 Hz, 1H), 6.8 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.03 (t, *J*=6, 1H), 4.77-4.73 (m, 3H), 4.68 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.09 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d, *J*=4, 2H), 2.83 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.58 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。

實例164a　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[5-({5-[(2*S*)-2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲醛**164a**



164a

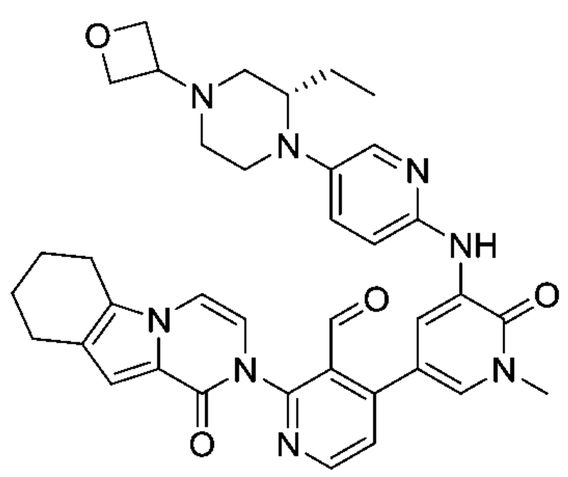
向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入(4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛) **108a** (280 mg，0.8 mmol)、*(S)*-3-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**161f** (500 mg，0.96 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (33 mg，0.040 mmol)、K_3PO_4 (360 mg，1.6 mmol)、三水合乙酸鈉(240 mg，1.6 mmol)及乙腈(100 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**164a** (320 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 677.3。

實例164　2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**164**

164a (200 mg，0.30 mmol)及$NaBH_4$ (36 mg，0.90 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在30℃下攪拌2小時。混合物用水淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淡綠色固

體狀之**164** (140 mg，72%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 679.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 5H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.12 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.44 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 2.35 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.82 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

實例165a　(*S*)-4-(5-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1*H*)-基)菸鹼醛**165a**



165a

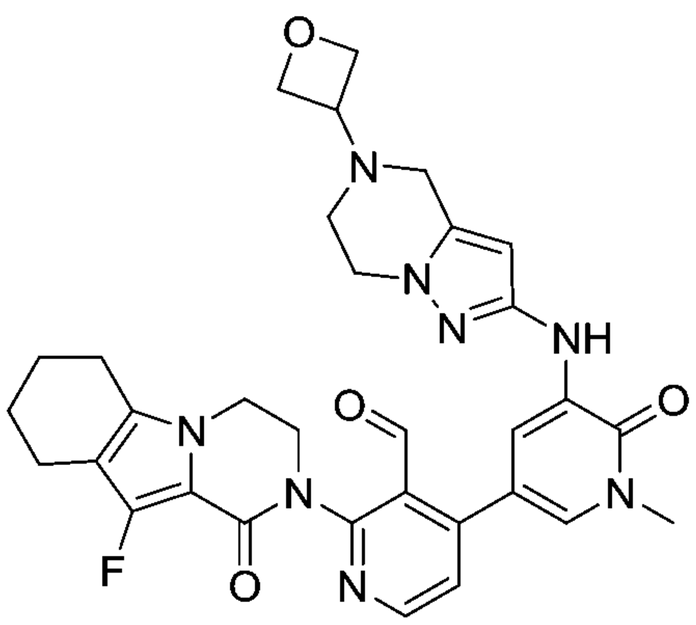
向裝備有回流冷凝器之50 mL燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1*H*)-基)菸鹼醛**103b** (164 mg，0.50 mmol)、(*S*)-3-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**161f** (347 mg，0.70 mmol)、乙酸鉀(137 mg，1.4 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (29 mg，0.035 mmol)、水(5滴)及乙腈(20 mL)。三次

真空/氬氣沖洗循環後，混合物在氬氣氛圍下在100℃下加熱3小時。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(50 mL)及水(50 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至25/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**165a** (151 mg，46%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 661。

實例165　2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-6,7,8,9-四氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**165**

在室溫下向**165a** (100 mg，0.15 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (34 mg，0.90 mmol)。反應物攪拌1小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物用水(8 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淡黃色固體狀之**165** (35 mg，35%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 663。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd, J=2.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 2H), 4.97 (bs, 1H), 4.59-4.55 (m, 2H), 4.49-4.32 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.17-3.16 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 3H), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 1H), 0.79 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

實例166a　2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**166a**



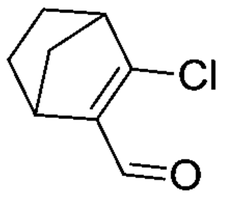
166a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1-甲基-3-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a] 吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**163a** (354 mg，0.83 mmol)、4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (289 mg，0.83 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (68 mg，0.08 mmol)、K_3PO_4 (352 mg，1.66 mmol)、乙酸鈉(136 mg，1.66 mmol)、乙腈(50 mL)及水(3 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**166a** (305 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$:613.6。

實例166　10-氟-2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-氧雜環丁烷-3-基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-3,4,6,7,8,9-六氫-2H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**166**

在0℃下向**166a** (250 mg，0.41 mmol)於甲醇(20 mL)中之懸浮液中添加硼氫化鈉(47 mg，1.23 mmol)。混合物攪拌30分鐘。其接著用水(2 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**166** (20 mg，6.6%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 615.6。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.95 (t, J=6.5 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 2H), 4.69-4.65-4.67 (m, 3H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.842.82 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 2H)。

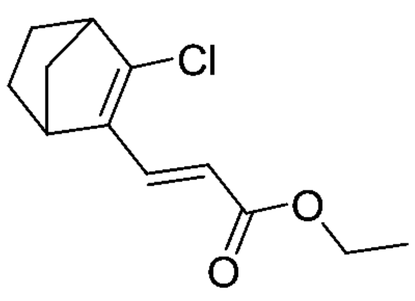
實例167a　3-氯雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-甲醛**167a**



裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入無水1,2-二氯乙烷(24 mL)及無水DMF (9.12 g，125 mmol)。反應混合物冷卻至0℃且氧氯化磷(15.3 g，100 mmol)經5分鐘之時間添加，同時維持反應溫度在0與10℃之間。冷卻浴移除且反應物在室溫下攪拌30分鐘。添加雙環[2.2.1]庚-2-酮(5.50 g，50.0 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液且所得混合物在80℃下加熱隔夜。此後，反應物傾倒至磷酸氫二鉀(43.5 g，250 mmol)於水(200 mL)中之溶液中且攪拌15分鐘。有機層分離且在減壓下濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(300 mL)中且用水(2×50 mL)洗滌。二氯甲烷層經硫酸鈉乾

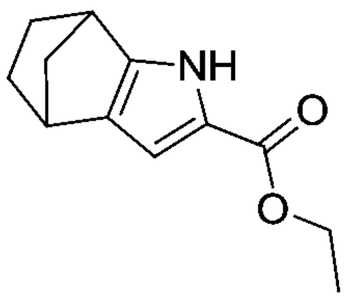
燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:100乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色油狀之**167a** (2.2 g，28%)。MS: $[M+H]^+$ 157。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 3H)。

實例167b (*E*)-3-(3-氯雙環[2.2.1]庚-2-烯-2-基)丙烯酸乙酯**167b**



向**167a** (9.0 g，57.7 mmol)於二氯甲烷(250 mL)中之溶液中添加2-(三苯基-λ^5-伸磷烷基)乙酸乙酯(20 g，57.7 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。其接著在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:100乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色油狀之**167b** (6.0 g，46%)。MS: $[M+H]^+$ 227。

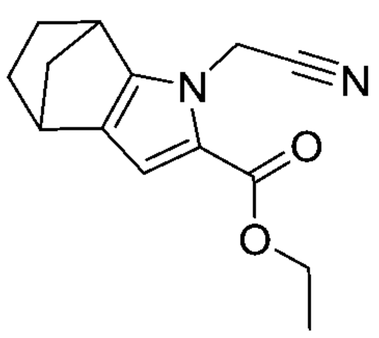
實例167c 3-氮雜三環[$5.2.1.0^{2,6}$]癸-2(6),4-二烯-4-甲酸乙酯**167c**



向**167b** (5.0 g，22 mmol)於DMSO (30 mL)中之溶液中添加NaN_3 (2.2 g，33 mmol)。混合物在105℃下加熱6小時。冷卻至室溫後，水(13 mL)添加至反應混合物且所得混合物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。

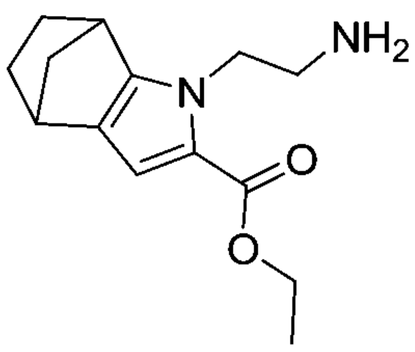
合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發至乾。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**167c** (2.7 g，60%)。MS: $[M+H]^+$ 206。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.51 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.16 (q, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.24 (t, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.91-0.89 (m, 2H)。

實例167d　3-(氰基甲基)-3-氮雜三環[5.2.1.$0^{2,6}$]癸-2(6),4-二烯-4-甲酸乙酯**167d**



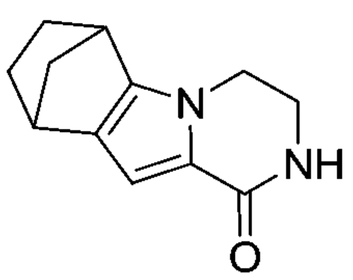
向**167c** (3.0 g，14.6 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中添加NaH (880 mg，22 mmol)。混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加2-溴乙腈(3.5 g，29.3 mmol)且所得混合物在65℃下加熱1小時。其接著在室溫下攪拌隔夜。反應後，添加水(30 mL)且所得混合物用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。合併之有機相在減壓下蒸發至乾。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**167d** (2.6 g，72%)。MS: $[M+H]^+$ 245。

實例167e　3-(2-胺基乙基)-3-氮雜三環[5.2.1.$0^{2,6}$]癸-2(6),4-二烯-4-甲酸乙酯**167e**



167d (4.0 g，16 mmol)及阮尼Ni (Raney Ni) (400 mg)於甲醇(60 mL)中之懸浮液在帕爾裝置中在50 psi下氫化隔夜。混合物經由CELITE®墊過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**167e** (2.0 g，50%)。MS: $[M+H]^+$ 249。

實例167f3,6-二氮雜四環[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]十四碳-2(10),8-二烯-7-酮 **167f**



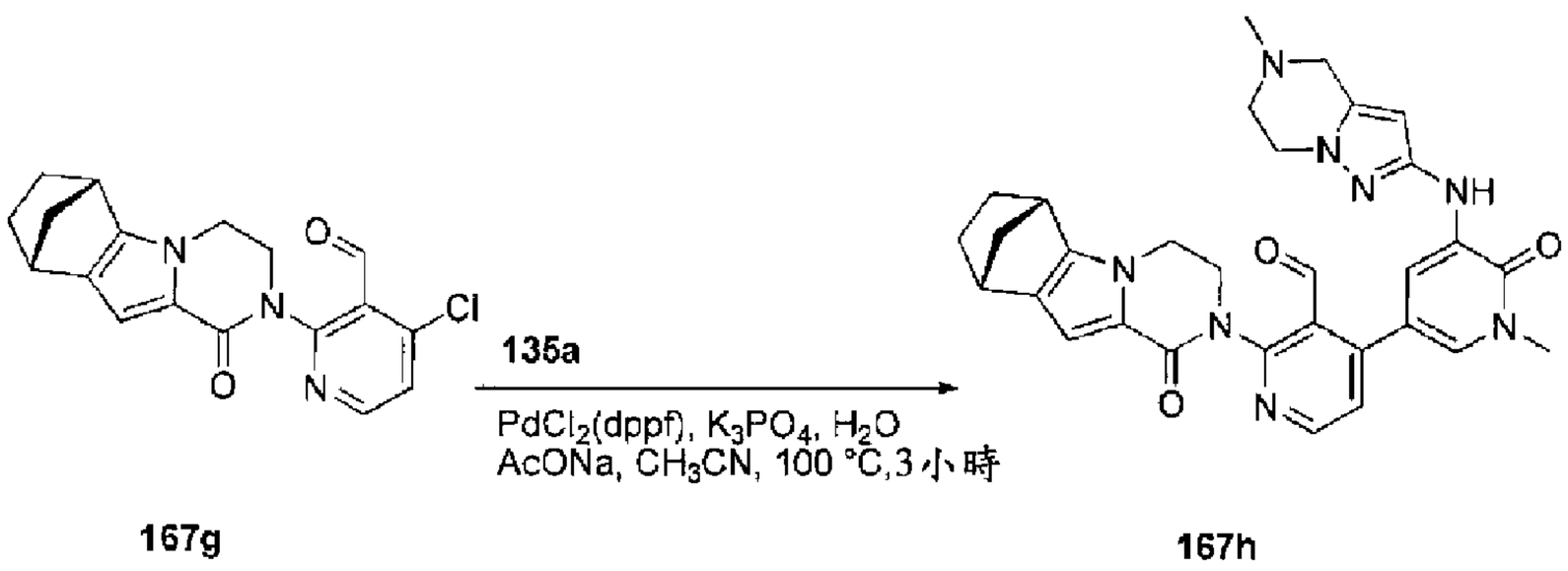
向**167e** (1.8 g，7.2 mmol)於乙醇(40 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(2.5 g，36 mmol)。混合物在65℃下加熱12小時。其接著冷卻至室溫。溶劑在減壓下蒸發至乾。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之外消旋體(800 mg，53%)，對其進行對掌性解析，得到**167f**及**170a**。MS: $[M+H]^+$ 203。

實例167g 4-氯-2-[(1S,11R)-7-側氧基-3,6-二氮雜四環[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]十四碳-2(10),8-二烯-6-基]吡啶-3-甲醛**167g**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(30 mL)、**167f** (400 mg，2.0 mmol)、2-溴-4-氯菸鹼醛(1.30 g，6.0 mmol)及乙酸鉀(390 mg，4.0 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加Xantphos (110 mg，0.20 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (180 mg，0.20 mmol)且反應混合物在80℃下加熱10小時。其

接著冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(30 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用2:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**167g** (391 mg，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 342.2。

實例167h　4-[1-甲基-5-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-[(1*S*,11*R*)-7-側氧基-3,6-二氮雜四環[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]十四碳-2(10),8-二烯-6-基]吡啶-3-甲醛**167h**



167g　　167h

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**167g** (150 mg，0.44 mmol)、1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (169 mg，0.44 mmol)、乙酸鈉(72 mg，0.88 mmol)、K_3PO_4 (234 mg，0.88 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (36 mg，0.044 mmol)、乙腈(20 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2下在100℃下加熱3小時。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**167h** (132 mg，53%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 565.3。

實例167　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-6,9-亞甲基吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**167**

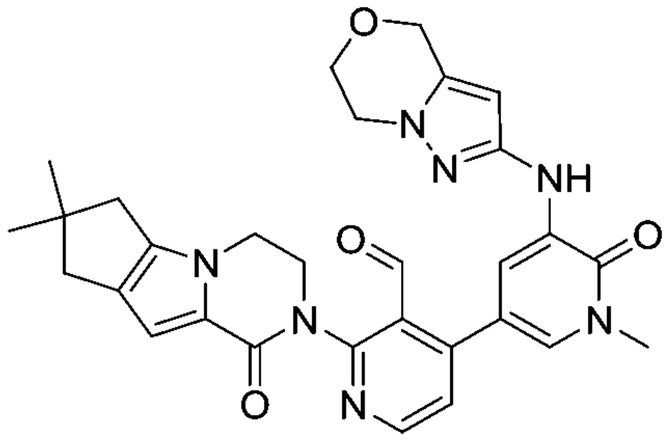
向**167h** (120 mg，0.21 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液添加$NaBH_4$ (24 mg，0.63 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時。反應物用水淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**167** (98 mg，83%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 567.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.98 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52-3.33 (m, 3H), 3.29 (ps, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.60-1.59 (m, 1H), 1.09-0.91 (m, 2H)。

實例168a　3-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-2(1H)-酮**168a**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL圓底燒瓶饋入5-溴-3-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**129c** (1.3 g，4.0 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.03 g，8.0 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (439 mg，0.60 mmol)、乙酸鉀(784 mg，8.0 mmol)及1,4-二噁烷(60 mL)之混合物。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在回流下加熱15小時。混合物在反應結束後冷卻至室溫且過濾。固體用乙酸乙酯(100 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**168a** (446 mg，30%)。

MS: $[M+H]^+$ 373。

實例168b　4-(1-甲基-5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基)菸鹼醛**168b**



168b

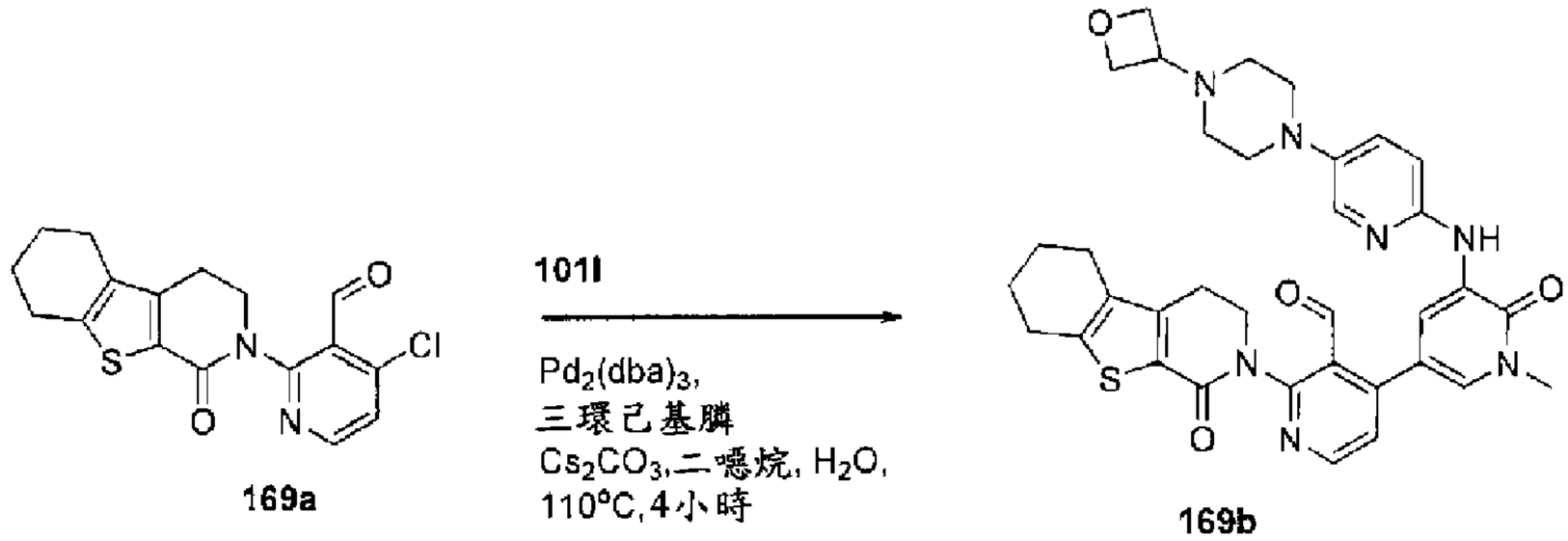
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.02,6]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (200 mg，0.58 mmol)、**168a** (433 mg，1.16 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (48 mg，0.052 mmol)、K_3PO_4 (246 mg，1.16 mmol)、乙酸鈉(96 mg，1.16 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**168b** (250 mg，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 554.6。

實例168　2-[5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**168**

向0℃下**168b** (200 mg，0.36 mmol)於甲醇(10 mL)中之懸浮液中添加硼氫化鈉(42 mg，1.1 mmol)。反應混合物攪拌30分鐘且用水(2

mL)淬滅。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**168** (53 mg，21%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 556.6。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.49 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.14 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 4.09-4.08 (m, 4H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.56 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.26 (s, 6H)。

實例169a　4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-5-氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7)-二烯-5-基}吡啶-3-甲醛**169a**



向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (1276 mg，5.80 mmol)、8-硫雜-5-氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}}]十三碳-1(9),2(7)-二烯-6-酮**105e** (600 mg，2.90 mmol)、CuI (551 mg，2.90 mmol)、K_2CO_3 (800 mg，5.80 mmol)、4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(696 mg，2.90 mmol)及二噁烷(20 mL)。氮氣鼓泡穿過所得溶液10分鐘後，混合物在95℃下攪拌16小時。其接著冷卻至室溫且過濾。向殘餘物添加水(20 mL)。水層分離且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有

機層用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到**169a** (171 mg，17%)。LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 347。

實例169b 4-[1-甲基-5-({5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-5-氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7)-二烯-5-基}吡啶-3-甲醛**169b**

向裝備有回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**169a** (150 mg，0.43 mmol)、3-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (200 mg，0.43 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (37 mg，0.040 mmol)、三環己基膦(120 mg，0.43 mmol)、Cs_2CO_3 (281 mg，0.86 mmol)、二噁烷(10 mL)及水(0.1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱4小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**169b** (45 mg，16%)。LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 652。

實例169 2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-3,4,5,6,7,8-六氫-2H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-c]吡啶-1-酮**169**

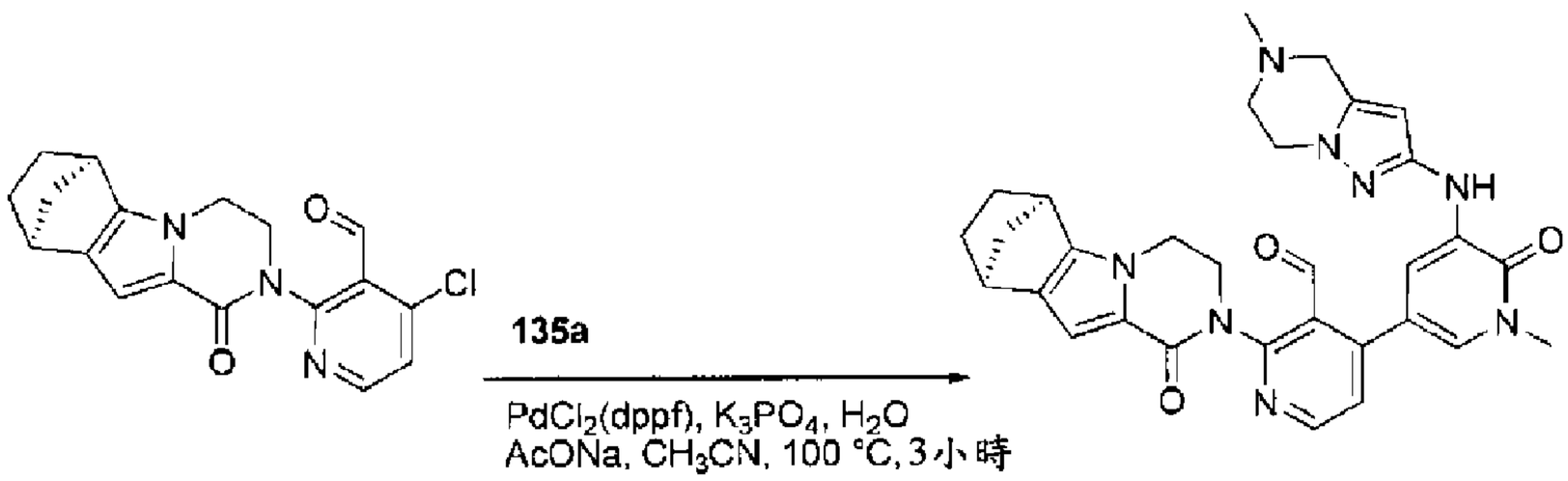
169b (45 mg，0.070 mmol)、$NaBH_4$ (8 mg，0.21)及甲醇(5 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物用水(5 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**169** (14 mg，30%)。LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 654。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62

(s, 1H), 8.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.47-4.41 (m, 4H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 4H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 4H)。

實例170b 4-氯-2-[(1*R*,11*S*)-7-側氧基-3,6-二氮雜四環[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]十四碳-2(10),8-二烯-6-基]吡啶-3-甲醛**170b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(30 mL)、(1*S*,11*R*)-3,6-二氮雜四環[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]十四碳-2(10),8-二烯-7-酮**170a** (400 mg，2.0 mmol)、2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (1.30 g，6.0 mmol)及乙酸鉀(390 mg，4.0 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加Xantphos (110 mg，0.20 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (180 mg，0.20 mmol)，且反應混合物在80℃下加熱10小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(30 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用2:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**170b** (405 mg，59%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 342.2。

實例170c 4-[1-甲基-5-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-[(1*R*,11*S*)-7-側氧基-3,6-二氮雜四環[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]十四碳-2(10),8-二烯-6-基]吡啶-3-甲醛**170c**



170b **170c**

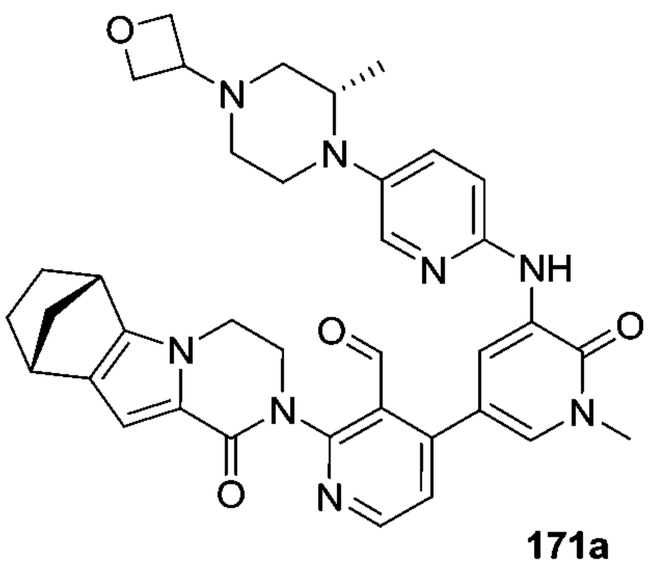
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**170b** (150 mg，0.44 mmol)、1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (169 mg，0.44 mmol)、乙酸鈉(72 mg，0.88 mmol)、K_3PO_4 (234 mg，0.88 mmol)、Pd (dppf) Cl_2 (36 mg，0.044 mmol)、乙腈(20 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過反應混合物30分鐘後，其在100℃下加熱3小時。反應混合物在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**170c** (146 mg，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 565.3。

實例170 2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-6,9-亞甲基吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**170**

向**170c** (122 mg，0.22 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加 $NaBH_4$ (24 mg，0.64 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時。反應物在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(98 mg，75%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 567.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d,

J=2.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.98 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 3H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 3H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.09-0.88 (m, 2H)。

實例171a 4-[1-甲基-5-({5-[(2*S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-[(1*S*,11*R*)-7-側氧基-3,6-二氮雜四環[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]十四碳-2(10),8-二烯-6-基]吡啶-3-甲醛**171a**



171a

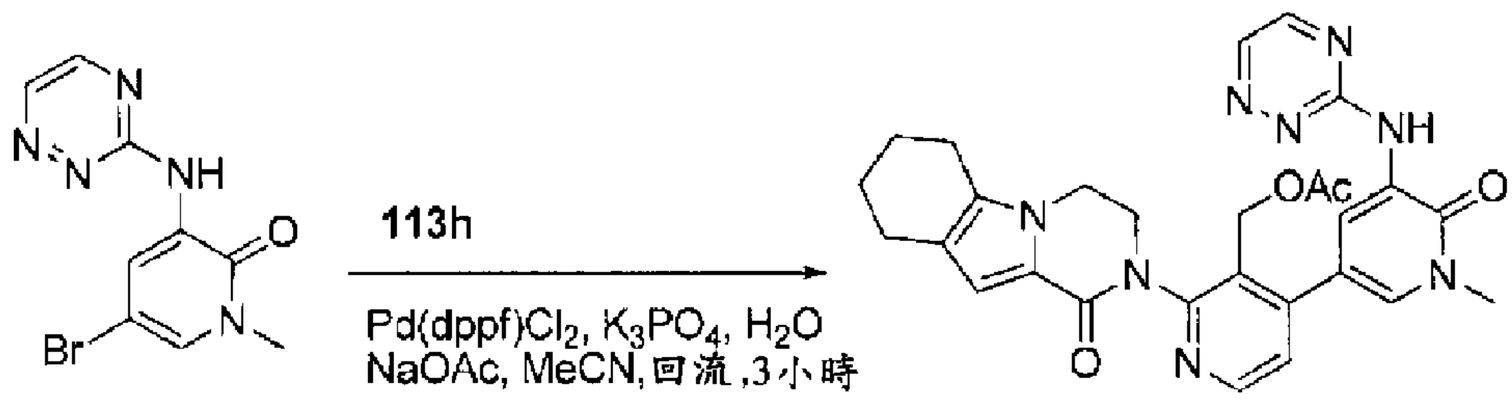
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入乙腈(30 mL)、4-氯-2-[(1*S*,11*R*)-7-側氧基-3,6-二氮雜四環[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]十四碳-2(10),8-二烯-6-基]吡啶-3-甲醛**167g** (170 mg，0.50 mmol)、(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮**130f** (336 mg，0.70 mmol)、水(3 mL)及乙酸鉀(147 mg，1.5 mmol)。氬氣鼓泡穿過懸浮液30分鐘後，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (408 mg，0.05 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在80℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×100 ml)洗滌。

合併之濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之**171a** (95 mg，29%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 661.3。

實例171　(S)-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫-6,9-亞甲基吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**171**

在室溫下向**171a** (90 mg，0.136 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (26 mg，0.7 mmol)。反應物攪拌1小時後，LCMS指示反應結束。其用水(30 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物固體藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淡黃色固體狀之**171** (35 mg，31.5%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 663.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (dd, J=2.5, 9.0 Hz 1H), 7.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.97 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (s, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.10-3.07 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.88-1.754 (m, 3H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.08-1.05 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

實例172a　3-(1,2,4-三嗪-3-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**172a**



172a **172b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之500 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(100 mL)、1,2,4-三嗪-3-胺(1.5 g，15.6 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(4.2 g，15.6 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (458 mg，1.56 mmol)、XantPhos (1.8 g，3.12 mmol)及碳酸銫(10 g，31.2 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下攪拌2.5小時。此後，反應物過濾且濾液在真空中蒸發。所得殘餘物自乙酸乙酯再結晶，得到呈黃色固體狀之**172a** (1.76 g，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 282。

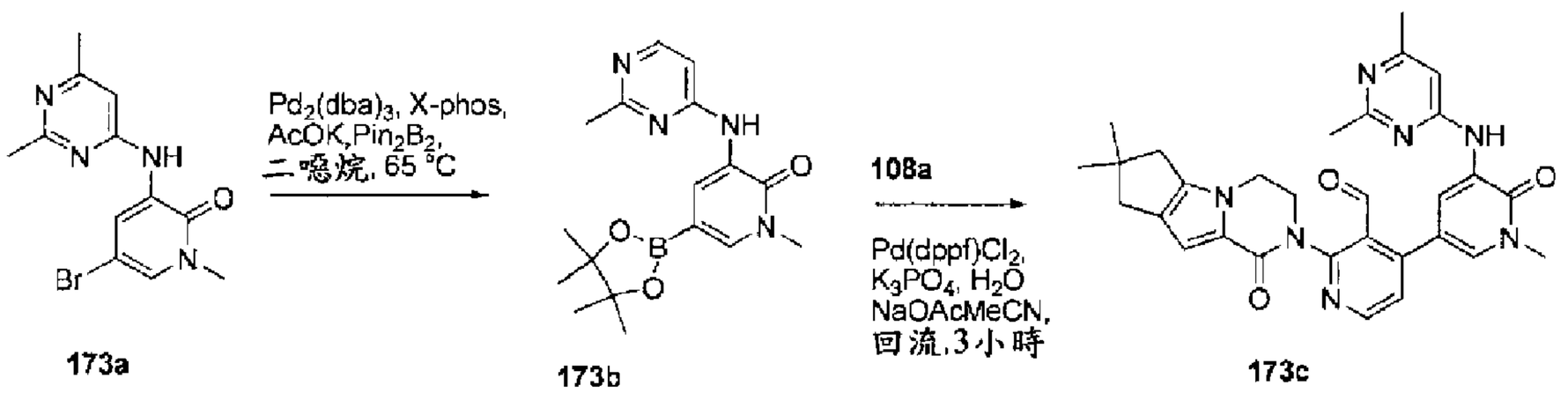
實例172b 乙酸(4-(5-(1,2,4-三嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**172b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**172a** (200 mg，0.71 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (272 mg，0.71 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (58 mg，0.071 mmol)、乙酸鈉(193 mg，1.42 mmol)、K_3PO_4 (321 mg，1.42 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下攪拌3小時。此後，反應物過濾且濾液在真空中蒸發。所得殘餘物自乙酸乙酯再結晶，得到呈黃色固體狀之**172b** (380 mg，99%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 541.2。

實例172　2-(4-(5-(1,2,4-三嗪-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**172**

172b (350 mg，0.65 mmol)及氫氧化鋰(273 mg，6.5 mmol)於異丙醇/THF (1:1，5 mL)及水(0.5 mL)中之混合物在36℃下攪拌0.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC洗滌，得到**172** (90 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 499.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.10 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.65-4.51 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.62-2.56 (m, 4H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.79-1.78 (m, 2H)。

實例173a　5-溴-3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**173a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(150 mL)、2,6-二甲基嘧啶-4-胺(2.5 g，20.3 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(5.4 g，20.3 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (1.86 mg，2.03

mmol)、XantPhos (2.3 g，4.06 mmol)及碳酸銫(13.2 g，40.6 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2.5小時。此後，反應物過濾且濾液在真空中蒸發。所得殘餘物自乙酸乙酯再結晶，得到呈黃色固體狀之**173a** (4.4 g，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 309.0。

實例173b　3-(2,6-二甲基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**173b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**173a** (1.5 g，4.9 mmol)、Pin_2B_2 (6.2 g，24.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (449 mg，0.49 mmol)、X-phos (467 mg，0.98 mmol)、乙酸鉀(1.4 g，14.7 mmol)及二噁烷(60 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱16小時。反應物過濾且濾液在真空中蒸發。所得殘餘物自乙酸乙酯再結晶，得到呈淡灰色固體狀之**173b** (1.2 g，72%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 357.2。

實例173c　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{5-[(2,6-二甲基嘧啶-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-甲醛**173c**

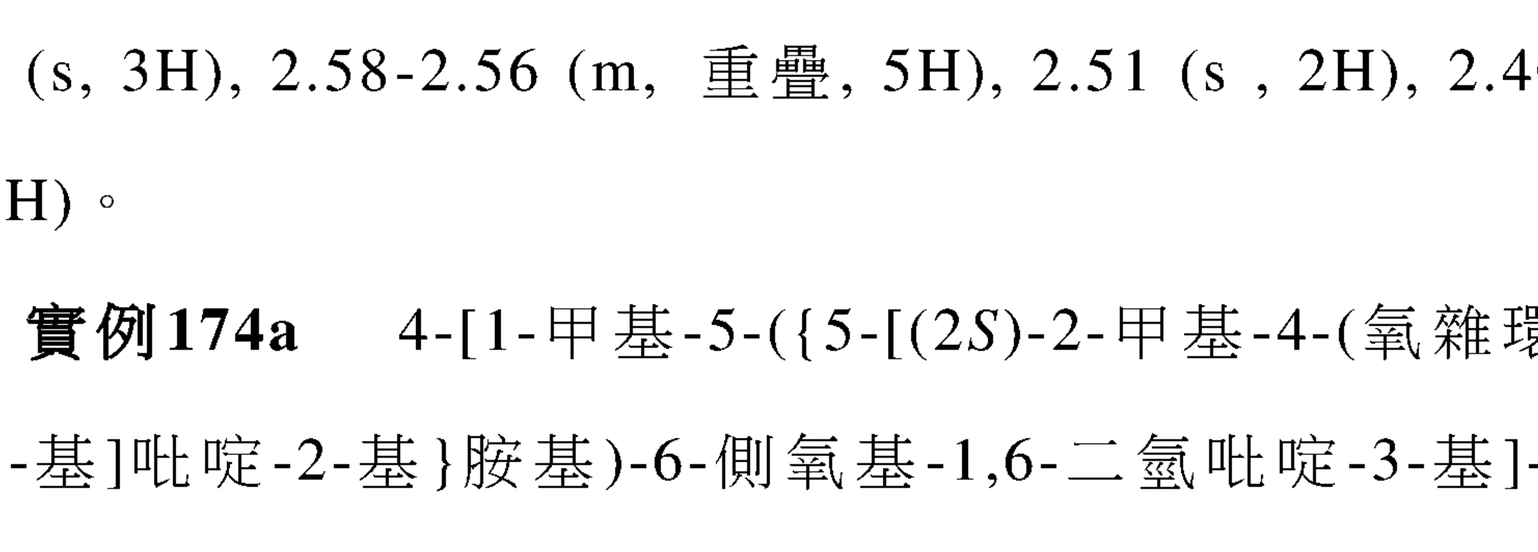
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**173b** (250 mg，0.70 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (240 mg，0.70 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg，0.071 mmol)、乙酸鈉(19 mg，1.4 mmol)、K_3PO_4 (316 mg，1.4 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(15 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。此後，反應物過濾且濾液在真空中蒸發。所得殘餘物自乙酸乙酯再結晶，得到呈褐

色固體狀之**173c** (300 mg，80%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 538.3。

實例173　2-[5-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**173**

在0℃下，向**173c** (290 mg，0.54 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(62 mg，1.62 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌20分鐘且用水(1 mL)淬滅。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**173** (50 mg，17%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 540.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 重疊, 5H), 2.51 (s , 2H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (s, 6H)。

實例174a　4-[1-甲基-5-({5-[(2*S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-[(1*R*,11*S*)-7-側氧基-3,6-二氮雜四環[9.2.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$]十四碳-2(10),8-二烯-6-基]吡啶-3-甲醛**174a**



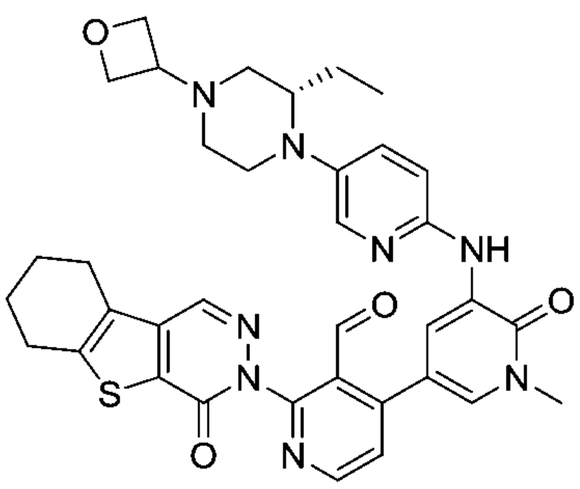
向圓底燒瓶饋入4-氯-2-[(1*R*,11*S*)-7-側氧基-3,6-二氮雜四環[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]十四碳-2(10),8-二烯-6-基]吡啶-3-甲醛**170b** (200 mg，0.59 mmol)、1-甲基-3-({5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咯-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮**191j** (400 mg，0.88 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (50 mg，0.06 mmol)、三水合K_3PO_4 (300 mg，1.20 mmol)、乙酸鈉(100 mg，1.20 mmol)、乙腈(15 mL)及水(1.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**174a** (170 mg，44%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 661.3。

實例174　(1*R*,11*S*)-6-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-({5-[(2*S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-2-基]-3,6-二氮雜四環[9.2.1.0^{2,10}.0^{3,8}]十四碳-2(10),8-二烯-7-酮**174**

174a (150 mg，0.23 mmol)、$NaBH_4$ (34 mg，0.90)及甲醇(10 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。混合物用水(30 ml)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**174** (42 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 663.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.85-7.84 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=3.5, 11.0 Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 5.16-5.06 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 5H), 4.08-4.05 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.50 (m,

2H), 3.38-3.37 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.98 (d, J=8.0 Hz, 3H)。

實例175a　4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**175a**



175a

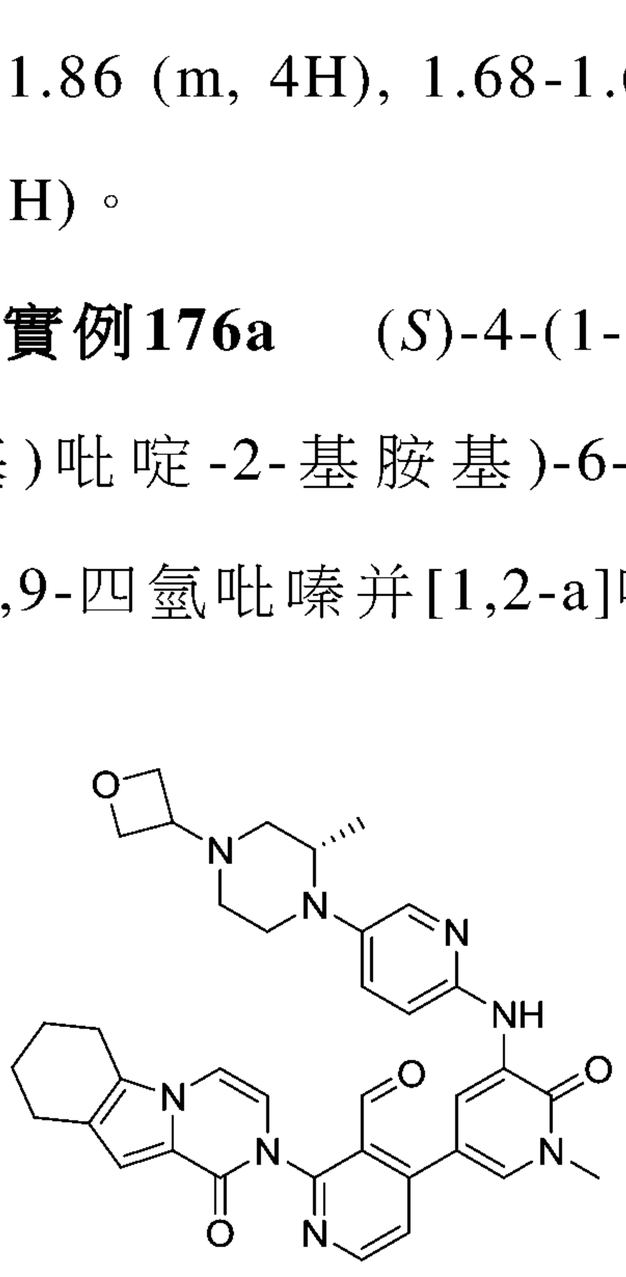
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (150 mg，0.43 mmol)、3-(5-(2-乙基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**161f** (215 mg，0.43 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (33 mg，0.040 mmol)、三水合K_3PO_4 (202 mg，0.86 mmol)、乙酸鈉(71 mg，0.86 mmol)、乙腈(10 mL)及水(2 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**175a** (108 mg，37%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 679

實例175　3-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-

2'-基}-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**175**

175a (200 mg，0.16 mmol)、$NaBH_4$ (18 mg，0.48)及甲醇(8 mL)之混合物在25℃下攪拌1小時。接著反應混合物用水(10 mL)淬滅且在減壓下蒸發。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**175** (55 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 681。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.57-8.56 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.83 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 3H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 4H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 2H), 0.79 (t, J=9.5 Hz, 3H)。

實例176a　(*S*)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**176a**



176a

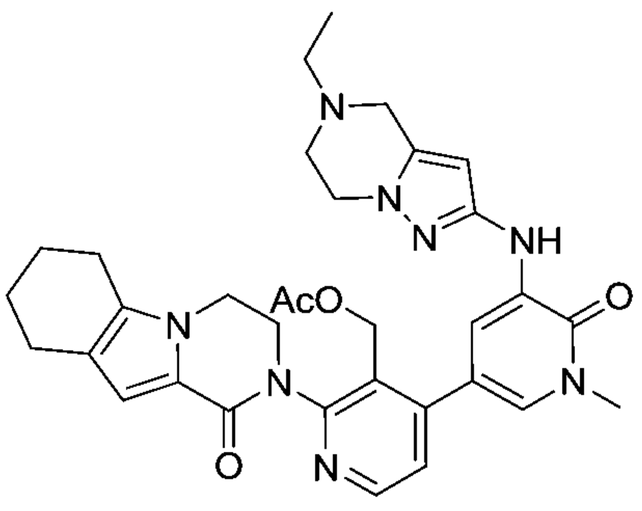
向圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**121a** (180 mg，0.55 mmol)、(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191j** (397 mg，0.82 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (45 mg，0.06 mmol)、三水合K_3PO_4 (286 mg，1.10 mmol)、乙酸鈉(90 mg，1.10 mmol)、乙腈(15 mL)及水(1.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**176a** (228 mg，64%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 647.3。

實例176　(S)-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**176**

176a (200 mg，0.31 mmol)、$NaBH_4$ (47 mg，1.20)及甲醇(10 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物接著用水(10 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**176** (42 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 649.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 3H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.52-2.51

(m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 0.94 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例177a　乙酸(4-(5-(5-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**177a**



177a

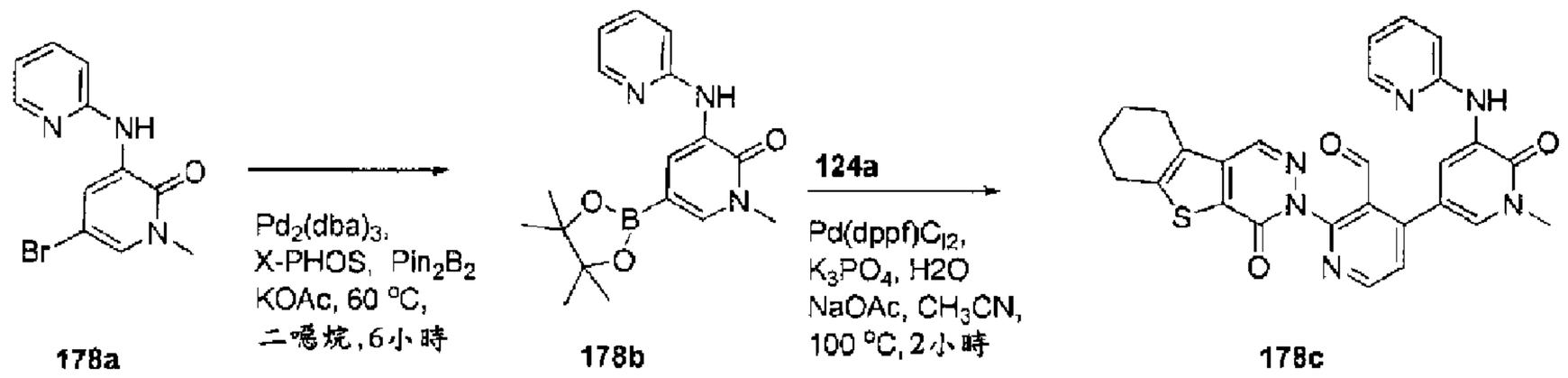
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-3-(5-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**208c** (300 mg，0.85 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (1.21 g，3.16 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (35 mg，0.043 mmol)、K_3PO_4 (361 mg，1.70 mmol)、乙酸鈉(140 mg，1.70 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色油狀之**177a** (365 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 611。

實例177　2-(4-(5-(5-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-

3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**177**

向**177a** (300 mg，0.49 mmol)於丙-2-醇(4 mL)、四氫呋喃(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(35 mg，1.47 mmol)。混合物在室溫下攪拌0.5小時。其蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**177** (79 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 569。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 4H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.91 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 6H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.79-1.78 (m, 2H), 1.17 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

實例178a　5-溴-1-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**178a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(60 mL)、5-溴-2-硝基吡啶(8.0 g，31.8 mmol)、吡啶-2-胺(1.0 g，10.6 mmol)及碳酸銫(7.0 g，21.2 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加XantPhos (616 mg，1.0 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (973 mg，1.0 mmol)。反應混合物進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱12小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(100 mL)與水(100 mL)之間。水層分離且用乙酸

乙酯(3×150 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠管柱上，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**178a** (1.5 g，51%)。MS: $[M+H]^+$ 280。

實例178b 1-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**178b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**178a** (1.06 g，3.8 mmol)、Pin_2B_2 (4.8 g，19.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (348 mg，0.38 mmol)、X-phos (350 mg，0.76 mmol)、乙酸鉀(1.12 g，11.40 mmol)及二噁烷(30 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在60℃下加熱6小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用3:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**178b** (1.2 g，96%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 328.2

實例178c 4-{1-甲基-6-側氧基-5-[(吡啶-2-基)胺基]吡啶-3-基}-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**178c**

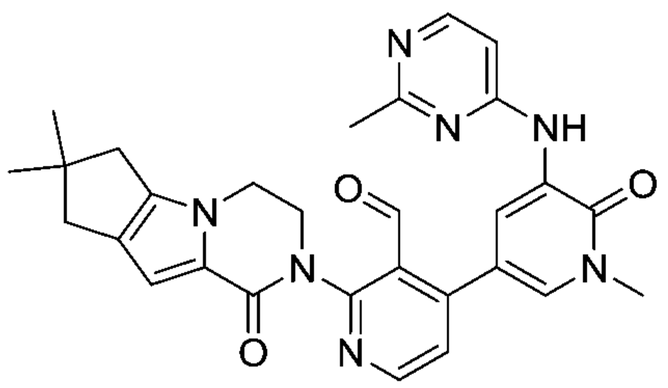
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**178b** (131 mg，0.40 mmol)、4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (138 mg，0.40 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg，0.040 mmol)、K_3PO_4 (170 mg，0.80 mmol)、乙酸鈉(66 mg，0.80 mmol)、水(6滴)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1

二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**178c** (180 mg，88%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 511.2

實例178　3-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**178**

在0℃下向**178c** (179 mg，0.35 mmol)於甲醇(6 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(39 mg，1.05 mmol)。反應混合物攪拌30分鐘且用水(1.0 mL)淬滅。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**178** (100 mg，56%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 513.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.76 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 2H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 4H)。

實例179a　4-(1-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基)菸鹼醛**179a**



179a

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入1-甲基-3-(2-甲基嘧啶-4-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**213b**

(510 mg，1.5 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (343 mg，1.0 mmol)、K_3PO_4 (424 mg，2.0 mmol)、乙酸鈉(272 mg，2.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (40 mg，0.044 mmol)、乙腈(20 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱2小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(30 mL)及水(30 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**179a** (300 mg，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 524。

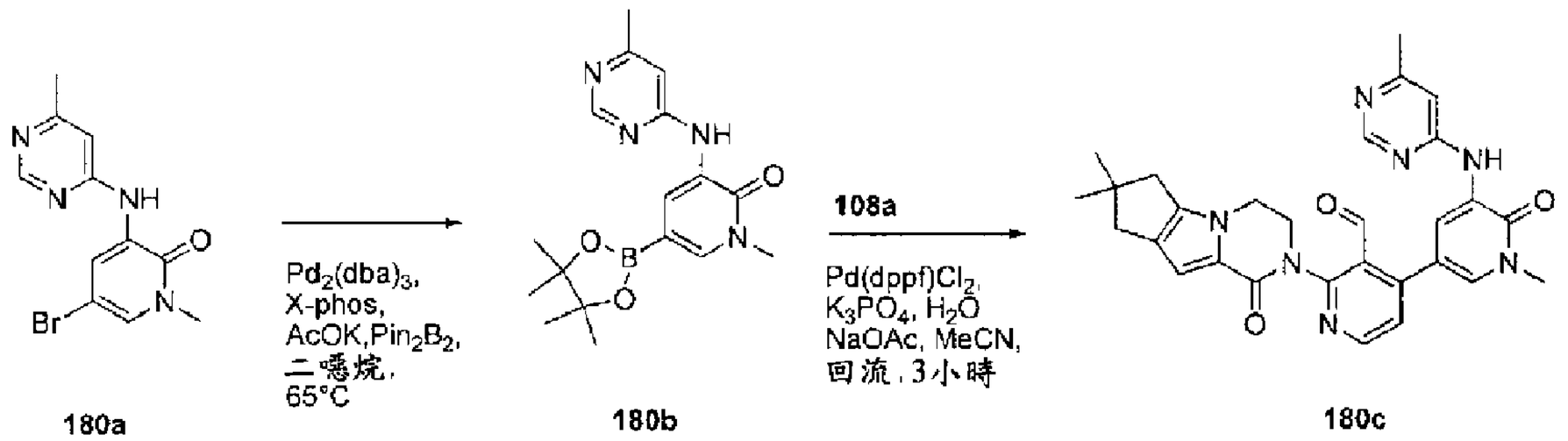
實例179　2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(2-甲基-嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**179**

在室溫下向**179a** (262 mg，0.50 mmol)於甲醇/二氯甲烷(10/10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (57 mg，1.5 mmol)。反應物攪拌1小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物在減壓下濃縮。殘餘物用水(5 mL)及二氯甲烷(20 mL)稀釋。水相分離且用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物固體藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**179** (180 mg，69%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 526。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.28 (d,

J=5.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.60 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。

實例180a 5-溴-1-甲基-3-(6-甲基嘧啶-4-基胺基)吡啶-2(1H)-酮

180a



180a **180b** **180c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入6-甲基嘧啶-4-胺(800 mg，2.6 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(694 mg，2.6 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (238 mg，0.26 mmol)、XantPhos (300 mg，0.52 mmol)、Cs_2CO_3 (1.7 g，5.2 mmol)及1,4-二噁烷(30 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2.5小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**180a** (800 mg，36%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 295.1。

實例180b 1-甲基-3-(6-甲基嘧啶-4-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**180b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入

180a (1.0 g，3.4 mmol)、Pin_2B_2 (4.3 g，17 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (312 mg，0.34 mmol)、X-phos (324 mg，0.68 mmol)、乙酸鉀(666 mg，6.8 mmol)及二噁烷(40 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱14小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用3:1石油醚/乙酸乙酯(80 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**180b** (600 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 343.2。

實例180c　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(6-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-甲醛**180c**

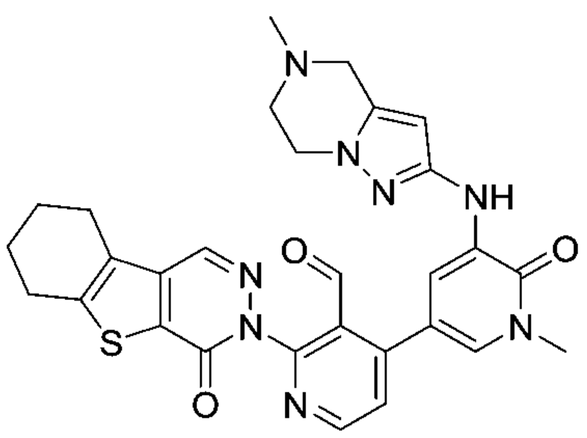
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**180b** (239 mg，0.70 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (239 mg，0.70 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (57 mg，0.070 mmol)、乙酸鈉(115 mg，1.4 mmol)、K_3PO_4 (320 mg，1.4 mmol)、水(5 mL)及乙腈(15 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。此後，反應物過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**180c** (170 mg，47%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 524.2。

實例180　2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(6-甲基-嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**180**

在0℃下，向**180c**之水溶液(1 mL)。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**180** (47 mg，32%)。MS-ESI:

$[M+H]^+$ 526.2。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.13 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.67-4.52 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 3H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.57 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例181a 4-[1-甲基-5-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9), 2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**181a**



181a

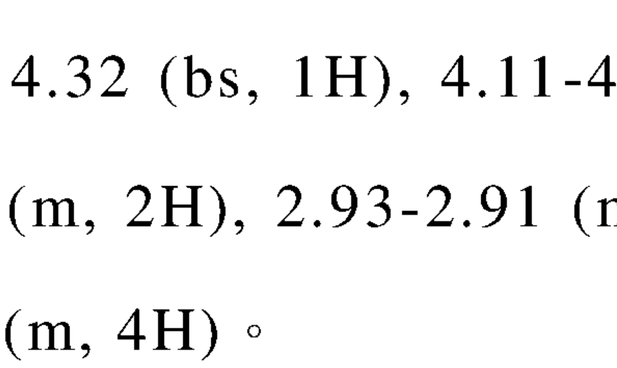
向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (210 mg，0.60 mmol)、1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (346 mg，0.90 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg，0.030 mmol)、K_3PO_4 (270 mg，1.2 mmol)、三水合乙酸鈉(180 mg，1.2 mmol)、水(6滴)及乙腈(40 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純

化，得到呈黃褐色固體狀之**181a** (300 mg，88%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 569.3。

實例181　3-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**181**

181a (300 mg，0.50 mmol)及$NaBH_4$ (60 mg，1.5 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物用水淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**181** (100 mg，35%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 571.2。^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8.64 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.32 (bs, 1H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 4H)。

實例182a　4-{1-甲基-6-側氧基-5-[(嘧啶-4-基)胺基]-1,6-二氫吡啶-3-基}-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**182a**



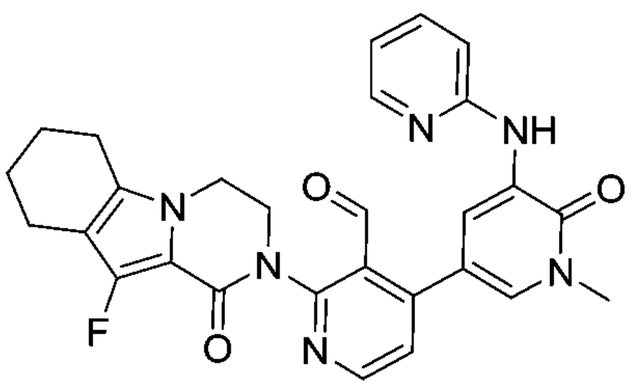
182a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (345 mg，1.0 mmol)、1-甲基-3-(嘧啶-4-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**143a** (328 mg，1.0 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (82 mg，0.10 mmol)、乙酸鈉(162 mg，2.0 mmol)、K_3PO_4 (424 mg，2.0 mmol)及乙腈/水(20/1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**182a** (156 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 512.1。

實例182　3-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-6,7,8,9-四氫-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**182**

在室溫下，向**182a** (140 mg，0.27 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(31 mg，0.82 mmol)。反應混合物攪拌20分鐘且用水(1 mL)淬滅。其接著在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**182** (60 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.99-2.98 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 4H)。

實例183a　2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-6-側氧基-5-(吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**183a**



183a

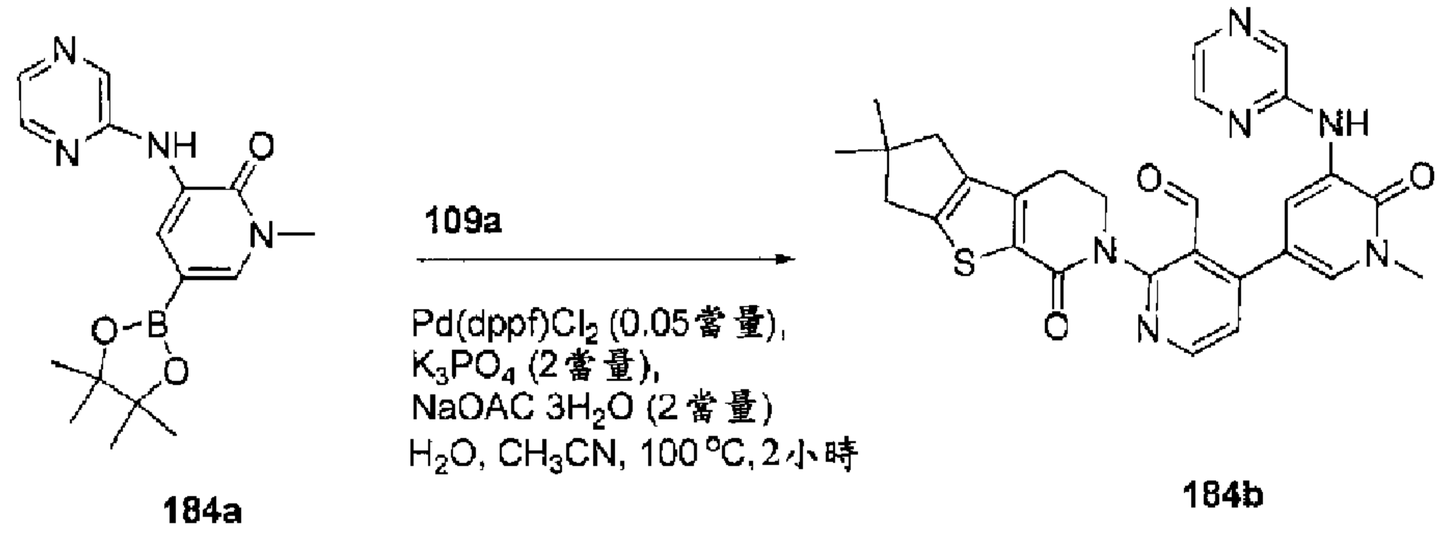
向裝備有回流冷凝器之100 mL燒瓶饋入4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (297 mg，0.57 mmol)、1-甲基-3-(吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**178b** (186 mg，0.57 mmol)、乙酸鈉(90 mg，1.1 mmol)、K_3PO_4 (234 mg，1.1 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (50 mg，0.057 mmol)、乙腈(25 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在氮氣氛圍下在100℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**183a** (178 mg，61%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 513.3。

實例183　10-氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-6-側氧基-5-(吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**183**

183a (160 mg，0.31 mmol)及$NaBH_4$ (59 mg，1.55 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物在20℃下攪拌2小時。反應物接著用水淬滅且在減

壓下蒸發。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈灰白色固體狀之**183** (42 mg，26%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 515.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.81-6.79 (m, 1H), 4.95 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)。

實例184a　1-甲基-3-(吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咗-2-基)吡啶-2(1H)-酮**184a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**162a** (600 mg，2.1 mmol)、Pin_2B_2 (2540 mg，10 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (100 mg，0.11 mmol)、X-phos (100 mg，0.25 mmol)、乙酸鉀(600 mg，6.1 mmol)及二噁烷(30 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之**184a** (700 mg，90%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 329.4。

實例184b　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}-4-{1-甲基-6-側氧基-5-[(吡嗪-2-基)胺基]-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-甲醛**184b**

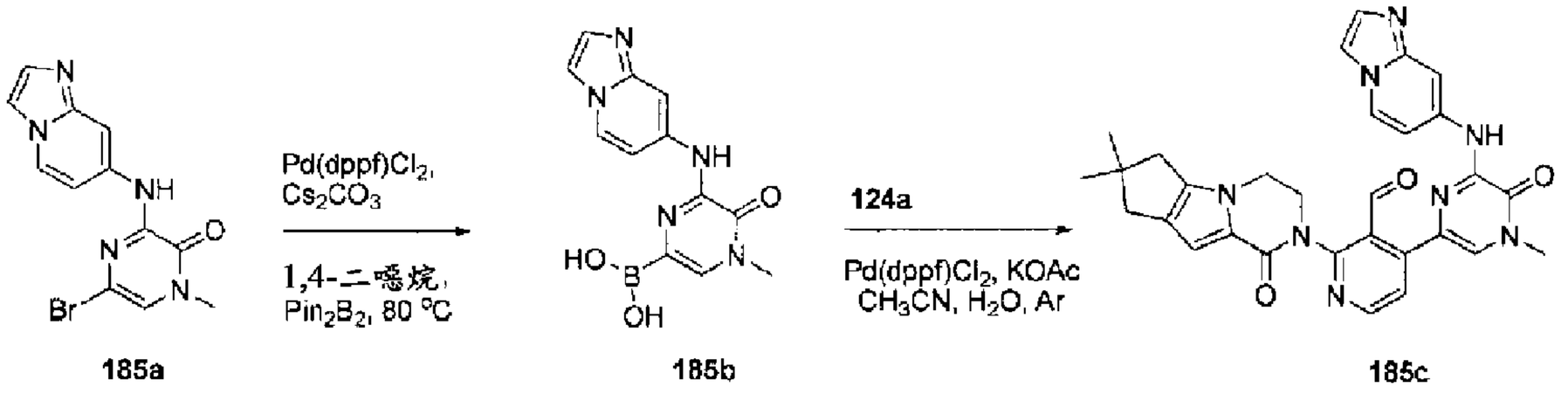
向裝備有回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a** (100 mg，0.30 mmol)、**184a** (170 mg，0.60 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (12 mg，0.015 mmol)、K_3PO_4 (130 mg，0.60 mmol)、三水合乙酸鈉(85 mg，0.60 mmol)、乙腈(10 mL)及水(6滴)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**184b** (80 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 527.2。

實例184　6-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-2,2-二甲基-2,3,5,6-四氫-1H,4H-8-硫雜-6-氮雜-環戊二烯并[a]茚-7-酮**184**

184b (80 mg，0.15 mmol)及$NaBH_4$ (18 mg，0.45 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物在30℃下攪拌2小時。混合物用水淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**184** (24 mg，35%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 529.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H),

4.32 (t, J=11.0 Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.61-2.51 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。

實例185a　5-溴-3-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基胺基)-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮**185a**



向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-胺(665 mg，5.0 mmol)、Cs_2CO_3 (3.26 g，10 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮(1.86 g，7.0 mmol)、Xantphos (289 mg，0.50 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (458 mg，0.50 mmol)及1,4-二噁烷(30 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在氮氣氛圍下在100℃下加熱16小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示很少起始物質剩餘。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液用二氯甲烷(60 mL)及水(50 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(60/1至30/1)溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之**185a** (700 mg，44%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 320

實例185b　6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基硼酸**185b**

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**185a** (638 mg，1.99

mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (Pin_2B_2，2.54 mg，10 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (163 mg，0.18 mmol)、Cs_2CO_3 (1.3 g，3.98 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在氮氣氛圍下在80℃下加熱3小時。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液用石油醚(150 mL)及乙酸乙酯(15 mL)稀釋。所得懸浮液在室溫下攪拌30分鐘。固體藉由過濾來收集且進一步藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(60/1至15/1)溶離來純化，得到呈灰白色固體狀之**185b** (400 mg，70%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 286。

實例185c　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(6-{咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基胺基}-4-甲基-5-側氧基吡嗪-2-基)吡啶-3-甲醛**185c**

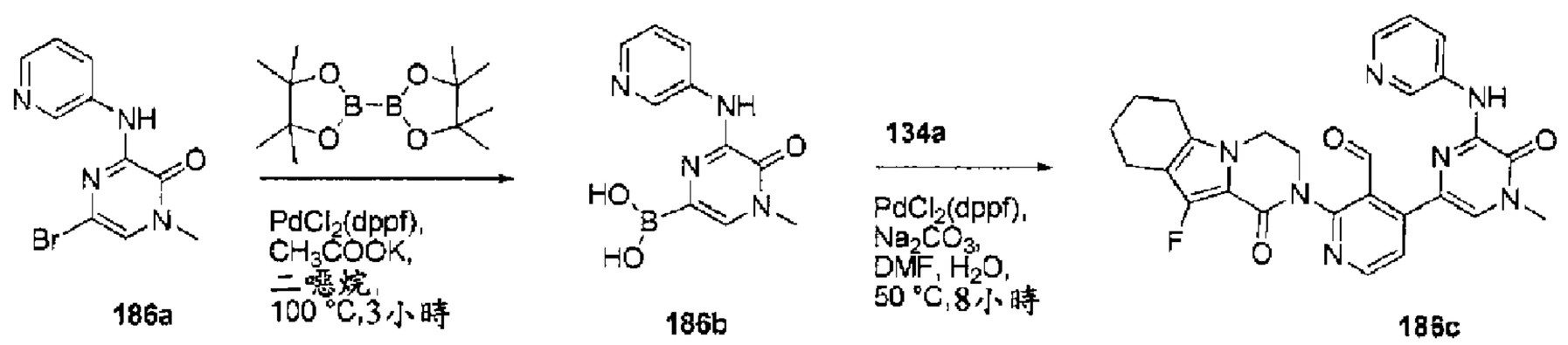
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**185b** (400 mg，1.40 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (192 mg，0.56 mmol)、乙酸鉀(220 mg，2.24 mmol)、乙腈(20 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液30分鐘後，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (49 mg，0.054 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在80℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×20 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1至10:1)溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之**185c** (90 mg，29%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 549。

實例185　2-{3-羥基甲基-4-[6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-4-

甲基-5-側氧基-4,5-二氫-吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**185**

在室溫下向**185c** (80 mg，0.146 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (34 mg，0.90 mmol)。反應物攪拌1小時後，LCMS指示反應結束。反應混合物用水(3 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淡黃色固體狀之**185** (49 mg，61%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 551。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.57 (d, J=10.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H)，4.519-4.481 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 3H), 3.88 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)。

實例186a　5-溴-1-甲基-3-(吡啶-3-基胺基)吡嗪-2(1H)-酮**186a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入吡啶-3-胺(940 mg，10 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(5.4 g，20 mmol)、異丙醇(50 mL)及二-異丙基乙基胺(10 mL)。混合物在回流下加熱5小時。反應結束後，其冷卻至室溫。溶劑在減壓下移除。粗

物質藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**186a** (1.4 g，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 281.6。

實例186b　4-甲基-5-側氧基-6-(吡啶-3-基胺基)-4,5-二氫吡嗪-2-基醐酸**186b**

向裝備有回流冷凝器之250 mL圓底燒瓶饋入**186a** (800 mg，2.86 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼烷) (2.18 g，8.57 mmol)、Pd (dppf) Cl_2 (204 mg，0.28 mmol)、乙酸鉀(560 mg，5.71 mmol)及二噁烷(60 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在氮氣下在100℃下攪拌3小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發。殘餘物固體用石油醚(2×30 mL)洗滌，得到呈褐色固體狀之**186b** (406 mg，58%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 247.3。

實例186c　2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(4-甲基-5-側氧基-6-(吡啶-3-基胺基)-4,5-二氫吡嗪-2-基)菸鹼醛**186c**

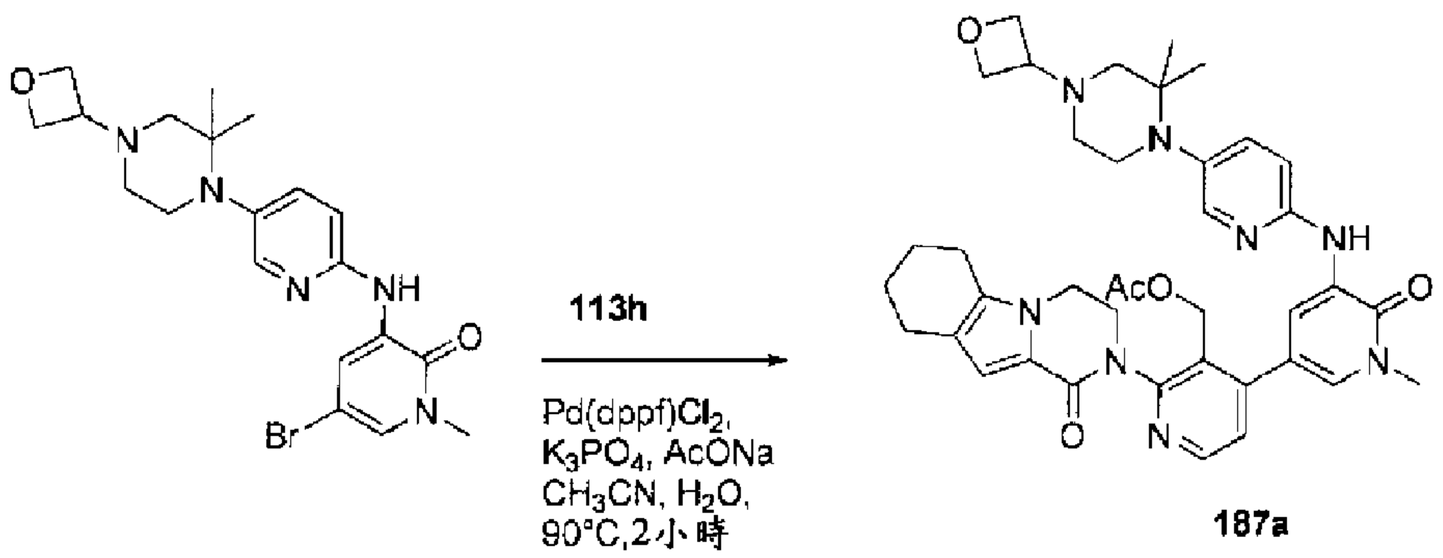
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**186b** (127 mg，0.52 mmol)、4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (180 mg，0.52 mmol)、Na_2CO_3 (110 mg，1.04 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (38 mg，0.052 mmol)、DMF (12 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在氮氣下在50℃下加熱8小時。反應物接著冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**186c** (132 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.3。

實例186　10-氟-2-(3-(羥基甲基)-4-(4-甲基-5-側氧基-6-(吡啶-

3-基胺基)-4,5-二氫吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**186**

向**186c** (118 mg，0.23 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (27 mg，0.70 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時。反應物用水淬滅且在減壓下蒸發。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**186** (33 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 516.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.97 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)。

實例187a 乙酸(4-(5-(5-(2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**187a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-3-(5-(2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**190e** (200 mg，1.0當量，0.45 mmol)、乙酸(2-(1-

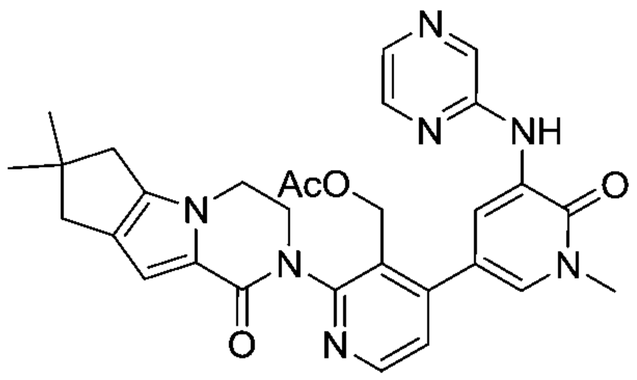
側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-3-基)甲酯**113i** (345 mg，2當量，0.90 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (36 mg，0.1當量，0.045 mmol)、K_3PO_4 (191 mg，2當量，0.90 mmol)、乙酸鈉(74 mg，2.0當量，0.90 mmol)、乙腈(15 mL)及水(0.1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/乙醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**187a** (100 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 707.4。

實例187　2-(4-(5-(5-(2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**187**

向裝備有磁性攪拌器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**187a** (100 mg，1當量，0.14 mmol)、氫氧化鋰(54 mg，10當量，1.4 mmol)、異丙醇(3 mL)、THF (3 mL)及水(2 mL)。混合物在30℃下攪拌1小時。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**187** (43 mg，46%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 665.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.51(d, J=1.5 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.54 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.46-4.38 (m, 4H), 4.25-3.85 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.03-2.54 (m, 4H), 2.47 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.32-2.12 (m, 4H), 1.79-1.67 (m, 4H), 0.97 (s, 6H)。

實例188a　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環

[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-6-側氧基-5-[(吡嗪-2-基)胺基]-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**188a**



188a

向裝備有回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**162a** (210 mg，0.70 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (560 mg，1.4 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (70 mg，0.035 mmol)、K_3PO_4 (320 mg，1.4 mmol)、三水合乙酸鈉(210 mg，1.4 mmol)、乙腈(10 mL)及水(6滴)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**188a** (150 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 554.2。

實例188 2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**188**

188a (150 mg，0.27 mmol)及氫氧化鋰(103 mg，2.7 mmol)於異丙醇/THF (5:3，8 mL)及水(2 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到

呈白色固體狀之**188** (40 mg，35%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 512.3。^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 重疊, 2H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.68-4.51 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.18 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。

實例189a　4-(吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**189a**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之500 mL單頸圓底燒瓶饋入DMSO (250 mL)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(15.8 g，85.0 mmol)、2-氯吡嗪(9.7 g，85.0 mmol)及Cs_2CO_3 (55.3 g，170 mmol)。混合物在60℃下加熱3天。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**189a** (13.3 g，60%)。MS: $[M+H]^+$ 265.3

實例189b　4-(5-溴吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**189b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之500 mL單頸圓底燒瓶饋入乙腈(150 mL)、**189a** (3.0 g，8.8 mmol)及N-溴代丁二醯亞胺(1.56 g，8.8 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。其接著在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**189b** (2.85 g，73.4%)。MS: $[M+H]^+$ 343.3。^1H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.42-3.40 (m, 4H), 1.33 (s, 9H)。

實例189c　4-(5-(二苯基亞甲基胺基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**189c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**189b** (3.3 g，9.6 mmol)、二苯基甲亞胺(1.74 g，9.6 mmol)、二乙酸鈀(440 mg，0.48 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(598 mg，0.96 mmol)、Cs_2CO_3 (6.2 g，19.2 mmol)及1,4-二噁烷(80 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在115℃下加熱64小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**189c** (3.2 g，75%)。MS: $[M+H]^+$ 444.2。

實例189d　4-(5-胺基吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**189d**

向**189c** (2.5 g，5.6 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加乙酸鈉(0.56 g，6.8 mmol)及羥胺鹽酸鹽(0.7 g，10 mmol)。反應混合物攪拌0.5小時。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由管柱層析，用15:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**189d** (1.3 g，71%)。MS: $[M+H]^+$ 280.3。

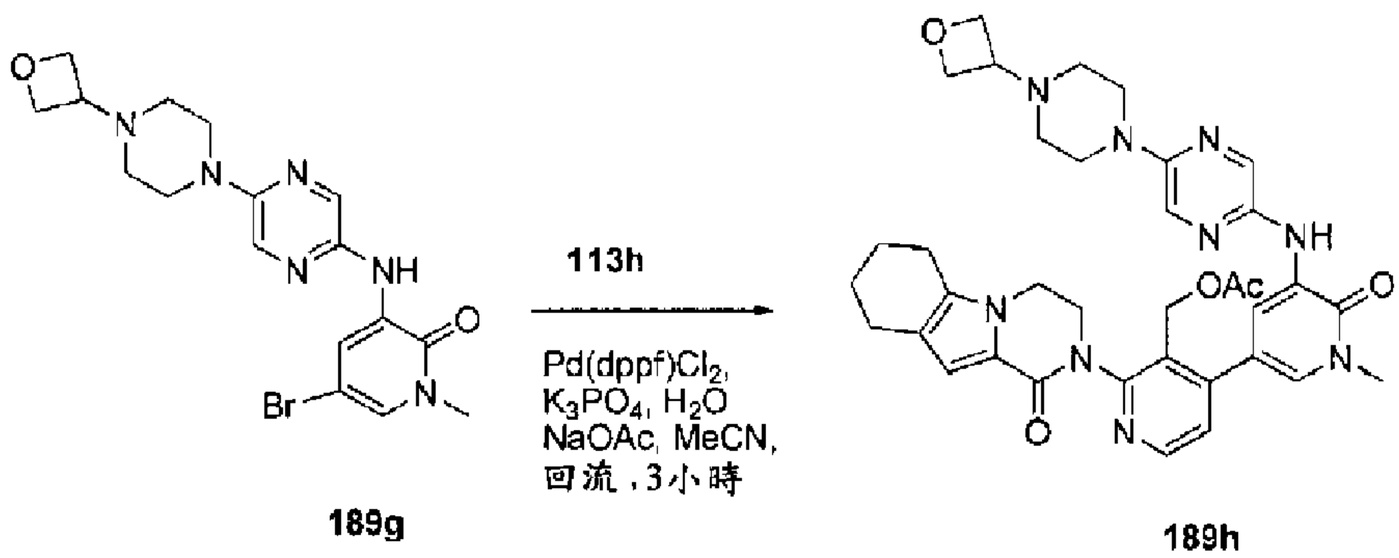
實例189e　4-(5-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**189e**

189d (1.1 g，3.94 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.1 g，3.94 mmol)、二乙酸鈀(45 mg，0.20 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(245 mg，0.39 mmol)及Cs_2CO_3 (2.6 g，7.9 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之混合物在120℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**189e** (900 mg，54%)。MS: $[M+H]^+$ 465.1。

實例189f　5-溴-1-甲基-3-(5-(哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**189f**

189e (1.0 g，2.2 mmol)及4.0 *M* HCl/二噁烷(60 mL)之混合物在室溫下攪拌5小時。其接著在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗**189f** (760 mg，98%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS: $[M+H]^+$ 395.1。

實例189g　5-溴-1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**189g**



189f (740 mg，2.0 mmol)、氧雜環丁-3-酮(288 mg，4.0 mmol)、$NaBH_3CN$ (315 mg，5.0 mmol)及氯化鋅(680 mg，5.0 mmol)於甲醇(60 mL)中之混合物在50℃下攪拌5小時。其接著用水淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷萃取三次。合併之萃取物在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗**189g** (660 mg，78%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS: $[M+H]^+$ 423.1。

實例189h　乙酸(4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**189h**

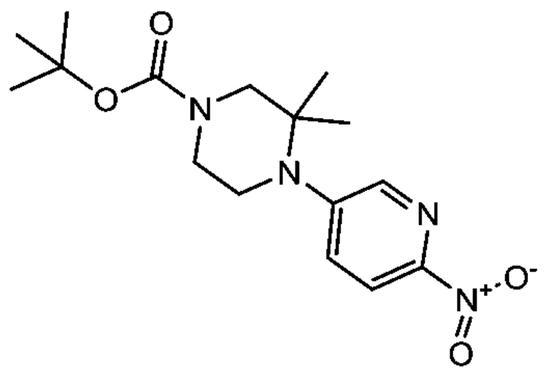
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**189g** (180 mg，0.43 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]

吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (165 mg，0.43 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg，0.043 mmol)、乙酸鈉(71 mg，0.86 mmol)、K_3PO_4 (194 mg，0.86 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。此後，反應物過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**189h** (100 mg，34%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 680.3。

實例189　2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**189**

在室溫下，向**189h** (90 mg，0.13 mmol)於異丙醇/THF (1:1，5 mL)及水(0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(126 mg，2.9 mmol)。反應混合物在35℃下攪拌0.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**189** (60 mg，71%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 638.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.72-4.50 (m, 6H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 5H), 2.61-2.43 (m, 8H), 1.92-1.78 (m, 4H)。

實例190a　3,3-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**190a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-2-硝基吡啶 (5.6 g，28.0 mmol)、3,3-二甲基-4-哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，14.0 mmol)、碳酸銫(9.1 g，28 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。氮氣鼓泡穿過所得溶液30分鐘後，添加Binap (870 mg，1.4 mmol)及參(二亞苄基丙酮)-二鈀(0) (1.2 g，1.4 mmol)。反應混合物進行三次真空/氬氣沖洗循環且在120℃下攪拌24小時。此後，反應物冷卻至室溫，過濾且濾液分配於乙酸乙酯(200 mL)與水(50 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到**190a** (1.27 g，27%)。LCMS: $[M+H]^+$ 337.2。

實例190b　4-(6-胺基吡啶-3-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**190b**

50 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入3,3-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**190a** (1100 mg，3.2 mmol)、10%鈀/碳(10%濕，110 mg)及甲醇(20 mL)。其接著抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌5小時。抽空氫氣且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經矽藻土過濾劑墊(CELITE®，Imerys Minerals California, Inc.)過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**190b** (950 mg，94%)。LCMS: $[M+H]^+$ 307.3

實例190c　4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)

吡啶-3-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**190c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入4-(6-胺基吡啶-3-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**190b** (950 mg，3.1 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1240 mg，4.6 mmol)、1,4-二噁烷(30 mL)及碳酸銫(2015 mg，6.2 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得溶液5分鐘後，添加Xantphos (179 mg，0.31 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (283 mg，0.31 mmol)。反應混合物進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱10小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(10 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用4:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到**190c** (1.21 g，79%)。LCMS: $[M+H]^+$ 492.1。

實例190d　5-溴-3-(5-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**190d**

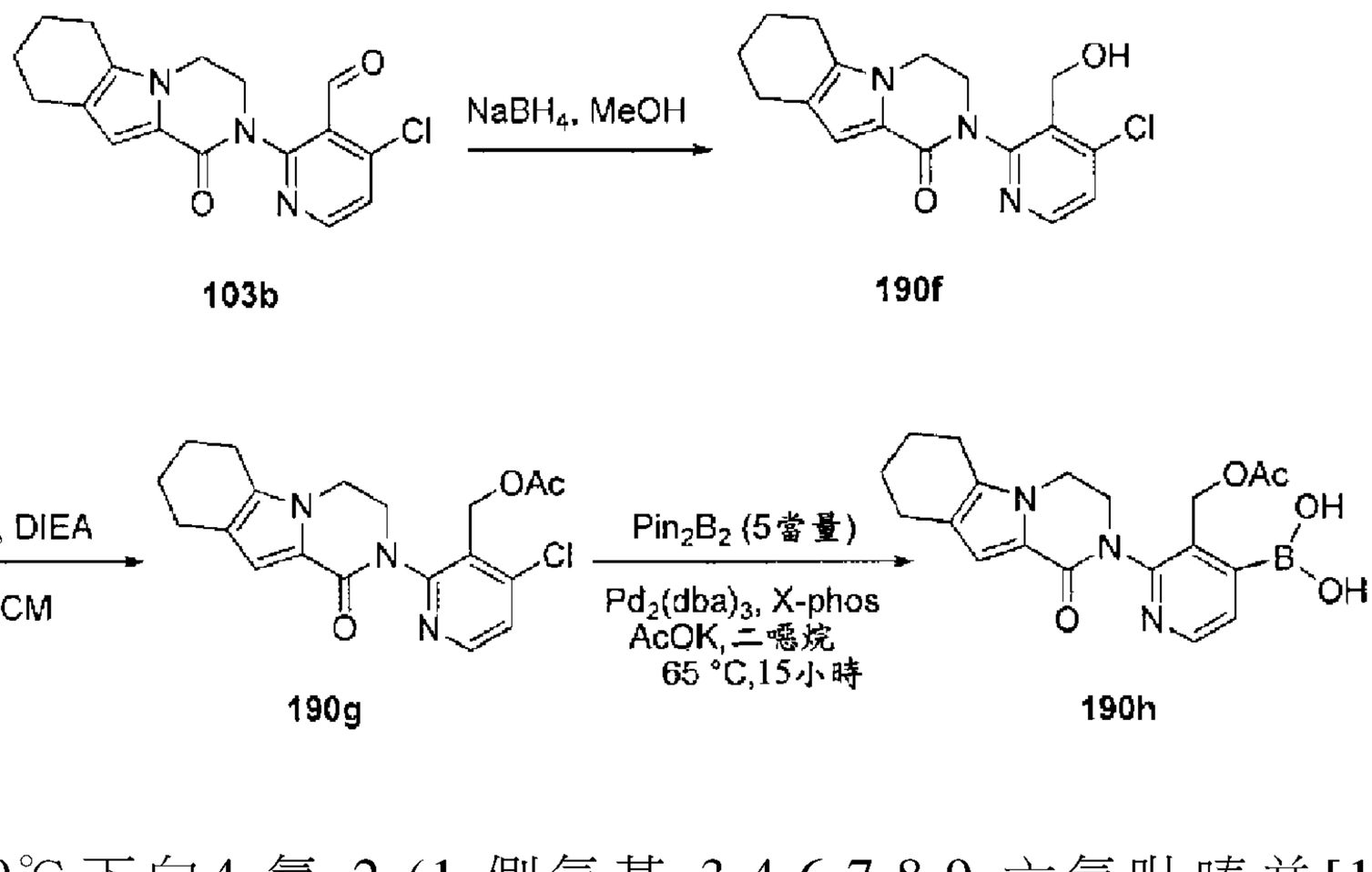
向4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**190c** (1.19 g，1.9 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加3*M* HCl之乙醚溶液(15 mL)。反應混合物在室溫下攪拌4小時。其接著在減壓下濃縮，得到**190d** (900 mg，95%)。LCMS: $[M+H]^+$ 392.1。

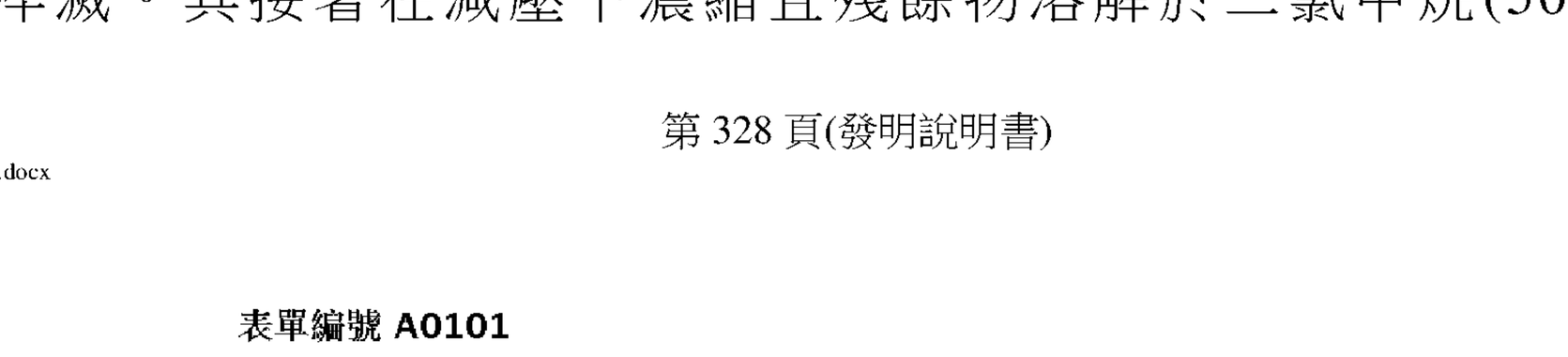
實例190e　5-溴-3-(5-(2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**190e**

5-溴-3-(5-(2,2-二甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-吡啶-

2(1H)-酮**190d** (900 mg，2.3 mmol)、氧雜環丁-3-酮(497 mg，6.9 mmol)、$NaBH_3CN$ (435 mg，6.9 mmol)及氯化鋅(311 mg，2.3 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在50℃下攪拌4小時。其接著在減壓下濃縮。水(10 mL)添加至殘餘物中且混合物用氯仿(3×50 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**190e** (800 mg，78%)。LCMS: $[M+H]^+$ 448.1。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.50-3.14 (m, 3H), 2.43-2.17 (m, 4H), 1.06 (s, 6H)。

實例190f　2-(4-氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**190f**





在10℃下向4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-菸鹼醛**103b** (1.0 g，3.0 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(380 mg，9.0 mmol)。反應混合物攪拌30分鐘且用水(10 mL)淬滅。其接著在減壓下濃縮且殘餘物溶解於二氯甲烷(50 mL)中。

混合物用水(10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之**190f** (900 mg，90%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 332。

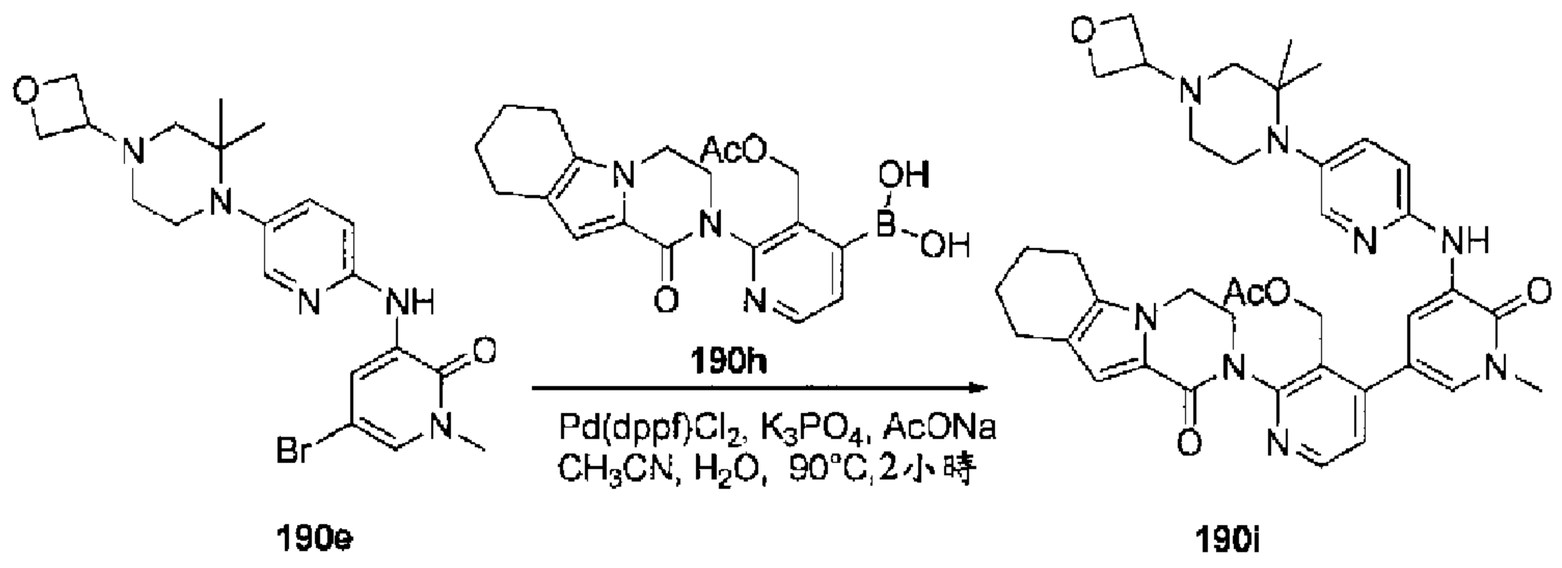
實例190g　乙酸(4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**190g**

向2-(4-氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**190f** (900 mg，2.7 mol)及三乙胺(900 mg，9.0 mol)於二氯甲烷(25 mL)中之混合物逐滴添加乙醯氯(600 mg，6.0 mol)，同時在室溫下攪拌。反應混合物攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷溶離來純化，得到呈白色固體狀之**190g** (950 mg，94%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 374。

實例190h　乙酸(4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**190h**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入乙酸(4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫-吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**190g** (950 mg，2.5 mmol)、Pin_2B_2(4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (1.6 g，2.0當量，5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (230 mg，0.1當量，0.25 mmol)、X-phos (232 mg，0.2當量，0.50 mmol)、乙酸鉀(735 mg，3當量，7.5 mmol)及二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用3:1石油醚/乙酸乙酯洗滌，得到呈黃色固體狀之**190h** (950 mg，87%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 383。

實例190i　乙酸(4-(5-(5-(2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**190i**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-3-(5-(2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**190e** (200 mg，1.0當量，0.45 mmol)、乙酸(2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-3-基)甲酯**190h** (345 mg，2當量，0.90 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (36 mg，0.1當量，0.045 mmol)、K_3PO_4 (191 mg，2當量，0.90 mmol)、乙酸鈉(74 mg，2.0當量，0.90 mmol)、乙腈(15 mL)及水(0.1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/乙醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**190i** (100 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 707.4。

實例190　2-[4-[5-[[5-[2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**190**

向裝備有磁性攪拌器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入乙酸(4-(5-(5-

(2,2-二甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**190i** (100 mg，1當量，0.14 mmol)、氫氧化鋰(54 mg，10當量，1.4 mmol)、異丙醇(3 mL)、THF (3 mL)及水(2 mL)。混合物在30℃下攪拌1小時。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**190** (43 mg，46%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 665.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51(d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.54 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.46-4.38 (m, 4H), 4.25-3.85 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.03-2.54 (m, 4H), 2.47 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.32-2.12 (m, 4H), 1.79-1.67 (m, 4H), 0.97 (s, 6H)。

實例191a　N-第三丁基-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺**191a**

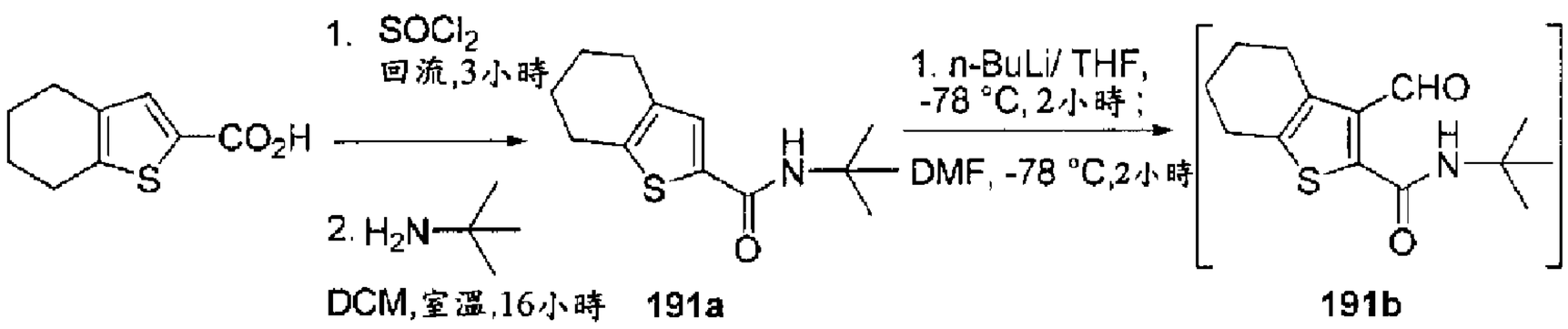
4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲酸(500 g，2.75 mol，1.0當量)與亞硫醯氯(655 g，5.5 mol，2.0當量)之混合物在回流下加熱3小時。過量亞硫醯氯藉由在減壓下蒸餾來移除。殘餘物溶解於二氯甲烷(1.0 L)中且在攪拌下添加第三丁胺(402 g，5.5 mol，2.0當量)於二氯甲烷(500 mL)中之溶液，同時混合物之溫度保持低於10℃。所得溶液在25℃下攪拌16小時。大部分溶劑在減壓下移除。殘餘物在冰浴中冷卻且在攪拌下緩慢引入2 *M* KOH溶液以調節pH至11。懸浮液過濾且固體收集，用水洗滌三次，且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之**191a** (580 g，80%，兩步)。MS: $[M+H]^+$ 238。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (s,

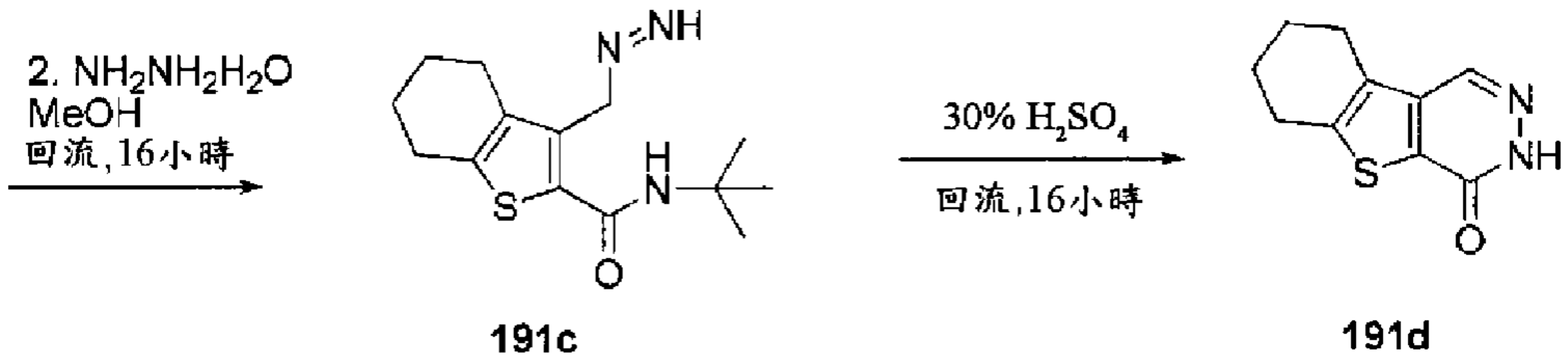
1H), 5.77 (s, 1H), 2.65 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.47 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。

實例191c　N-第三丁基-3-(二氮烯基甲基)-4,5,6,7-四氫苯并-[b]噻吩-2-甲醯胺**191c**

在氬氣保護下在-78℃下**191a** (100 g，0.42 mol，1.0當量)於THF (500 mL)中之溶液緩慢添加至正丁基鋰(672 mL，2.5 *M* THF溶液，1.68 mol，4.0當量)中。混合物攪拌2小時。N,N-二甲基甲醯胺(306 g，4.2 mol，10.0當量)添加至混合物，同時溫度維持在-78℃下。又2.0小時後，反應混合物藉由在-78℃下添加甲醇(500 mL)淬滅。其在室溫下攪拌0.50小時，當場得到**191b**。接著添加80%水合肼水溶液(131 g，2.1 mol)且混合物在65℃下回流隔夜。有機溶劑在減壓下移除。殘餘物過濾且所得黃色固體用水洗滌。固體在真空中乾燥，得到**191c**，其未經進一步純化即用於下一步中。MS: $[M+H]^+$ 280。

實例191d　8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-(9),2(7),3-三烯-6-酮**191d**





N-第三丁基-3-(二氮烯基甲基)-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-甲醯胺

191c (40 g，144 mmol)於H_2SO_4 (30%水溶液，3 L)中之混合物在105℃下回流24小時。其接著過濾且濾液用二氯甲烷(3×1 L)萃取。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**191d** (9.0 g，31%)。MS: $[M+H]^+$ 207。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H),1.96-1.94 (m, 4H)。

實例191e　(*3S*)-3-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191e**

根據關於化合物**101g**所述之程序且以(*3S*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.0 g，50 mmol)及5-溴-2-硝基吡啶(10.5 g，50 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**191e** (8.05 g，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 323

實例191f　(*3S*)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191f**

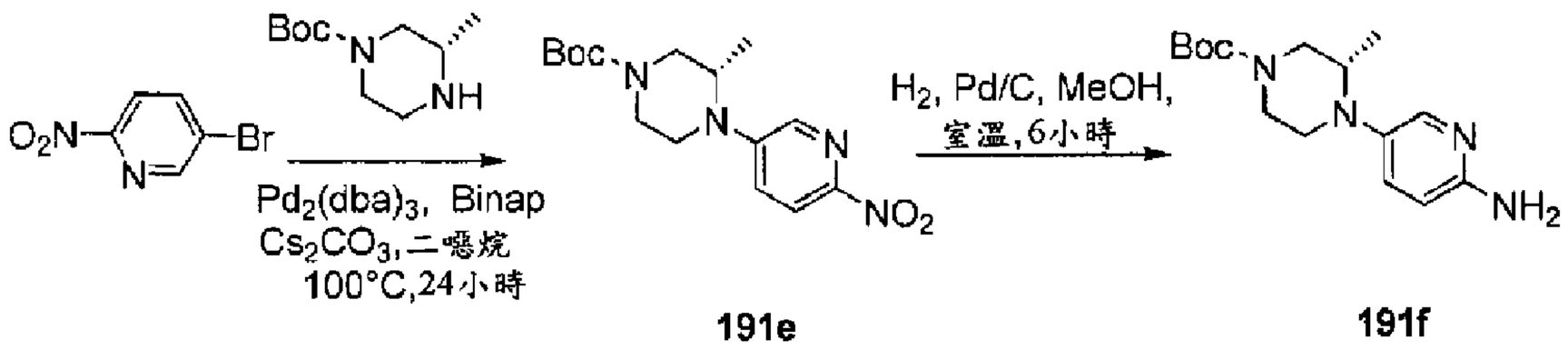
根據關於化合物**101h**所述之程序且以(*3S*)-3-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191e** (5.8 g，18 mmol)為起始物，得到呈褐色固體狀之**191f** (4.9 g，93%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 293。

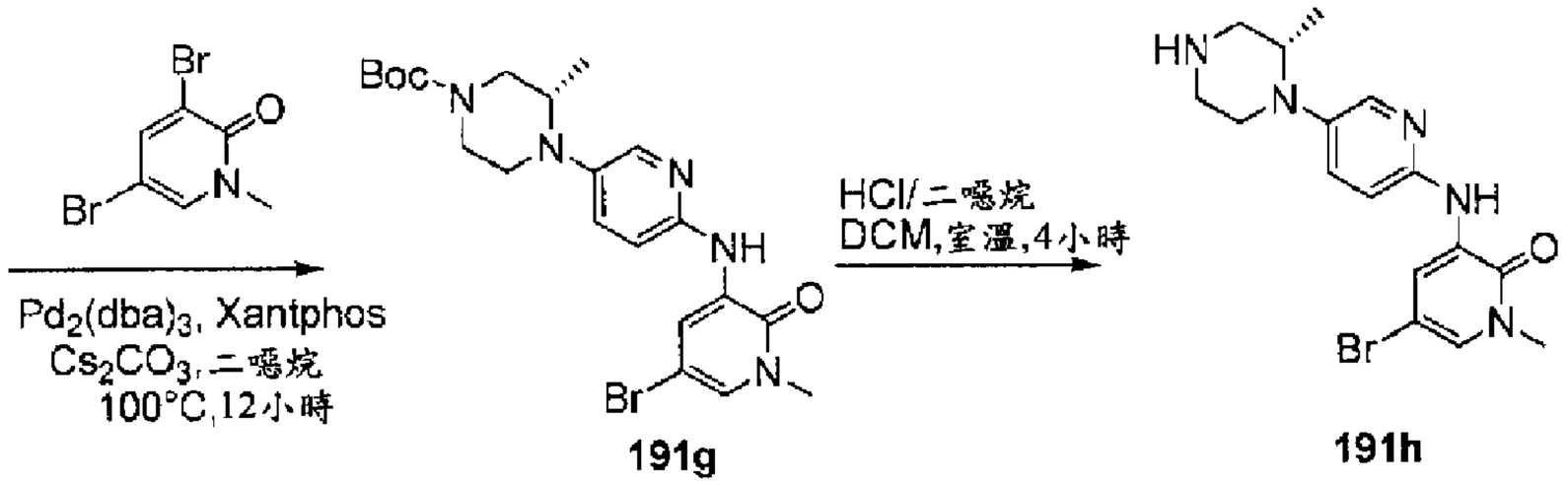
實例191g　(*3S*)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191g**

根據關於化合物**101i**所述之程序且以(*3S*)-3-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191f** (4.0 g，13.7 mmol)及3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(5.5 g，20.6 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**191g** (5.4 g，83%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 478。

實例191h　(*3S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺

基)吡啶-2(1H)-酮**191h**





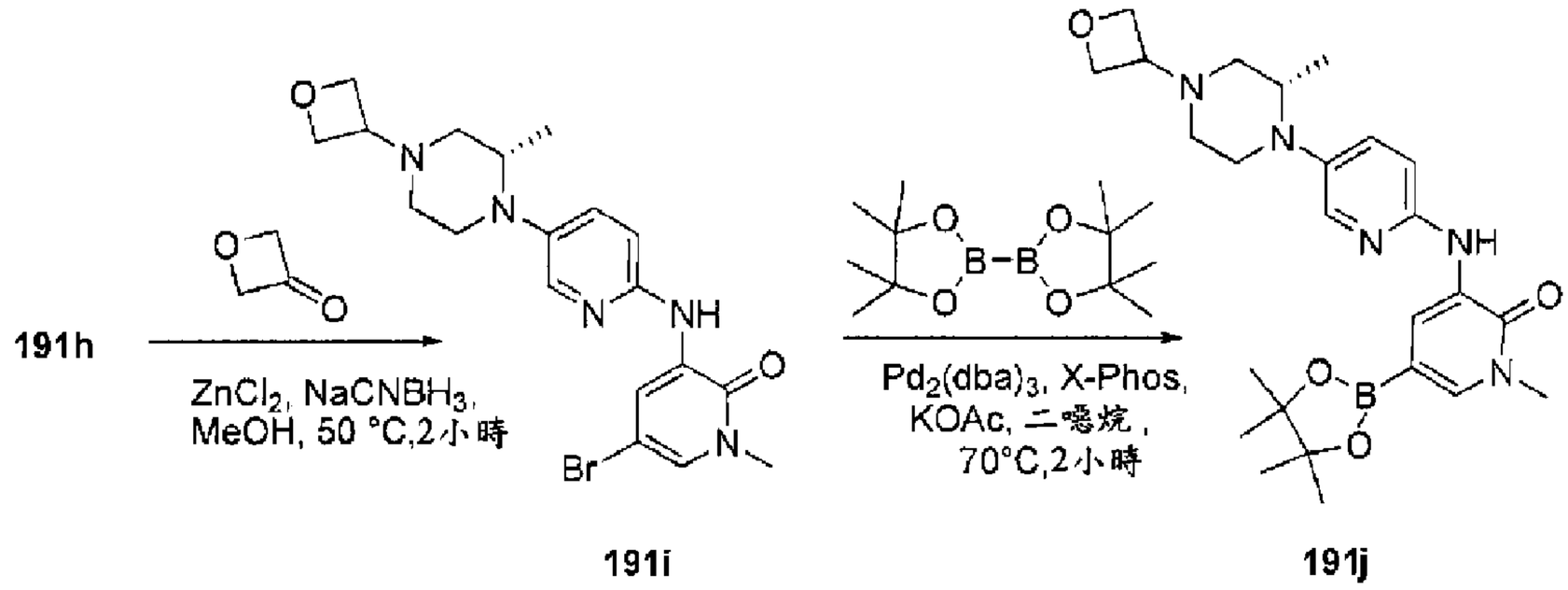
根據關於化合物**101j**所述之程序且以(*3S*)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基-哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191g** (3.1 g，6.5 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**191h** (2.3 g，94%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 378。

實例191i　(*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**191i**

(*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**191h** (40.0 g，106 mmol)、氧雜環丁-3-酮(11.4 g，159 mmol)、$NaBH_3CN$ (10.0 g，159 mmol)及氯化鋅(21.3 g，159 mmol)於甲醇(700 mL)中之混合物在50℃下攪拌5小時。混合物添加至水(100 mL)中且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(200 mL×3)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**191i** (35 g，73%)。MS: $[M+H]^+$ 434。

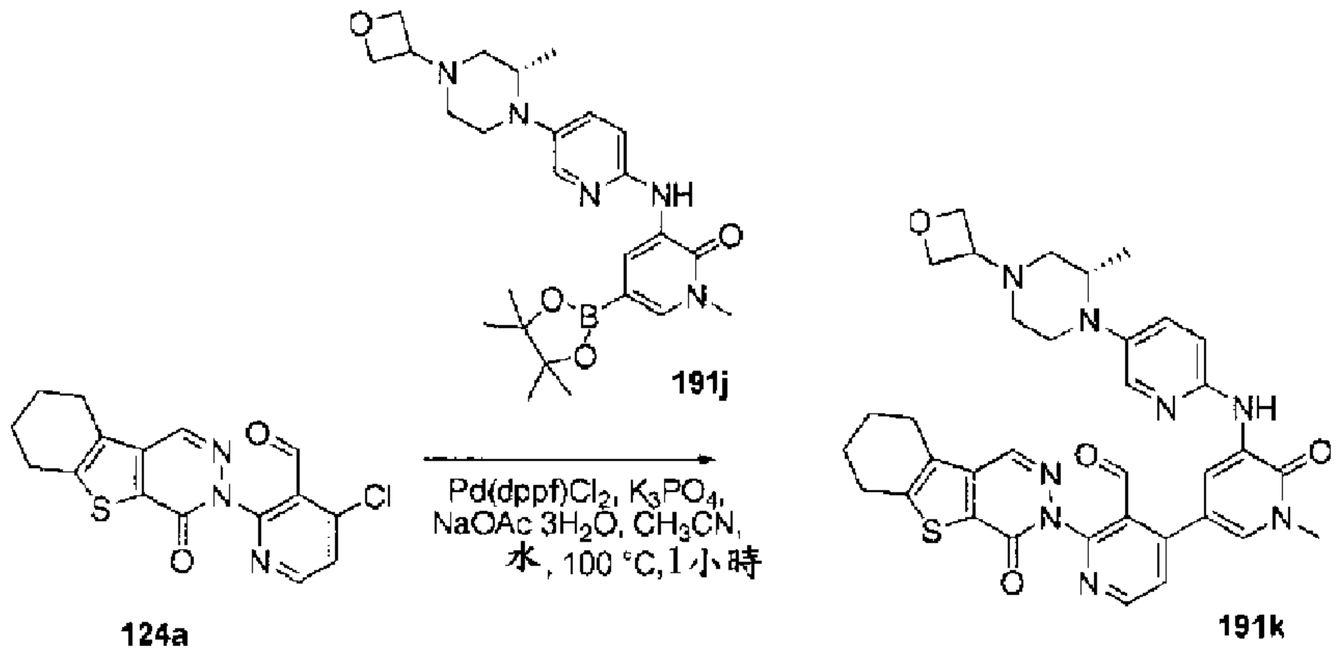
實例191j　(*3S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-

1-基)-吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191j**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入(*S*)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191i** (1.0 g，1.0當量，2.3 mmol)、Pin_2B_2 (1.46 g，2.50當量，5.75 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (105 mg，0.05當量，0.125 mmol)、X-phos (93 mg，0.1當量，0.23 mmol)、乙酸鉀(676 mg，3.0當量，6.9 mmol)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用3:1石油醚/乙酸乙酯(80 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**191j** (1.0 g，90%)。MS: $[M+H]^+$ 482。

實例191k　4-[1-甲基-5-({5-[(*2S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜-三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**191k**



向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191j** (168 mg，0.35 mmol)、4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (121 mg，0.35 mmol)、K_3PO_4 (148 mg，0.70 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (13 mg，0.0175 mmol)、三水合乙酸鈉(95 mg，0.70 mmol)、水(6滴)及乙腈(10 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(30 mL)及水(30 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**191k** (118 mg，51%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 665。

實例191　5-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-({5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-2-基]-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-6-酮**191**

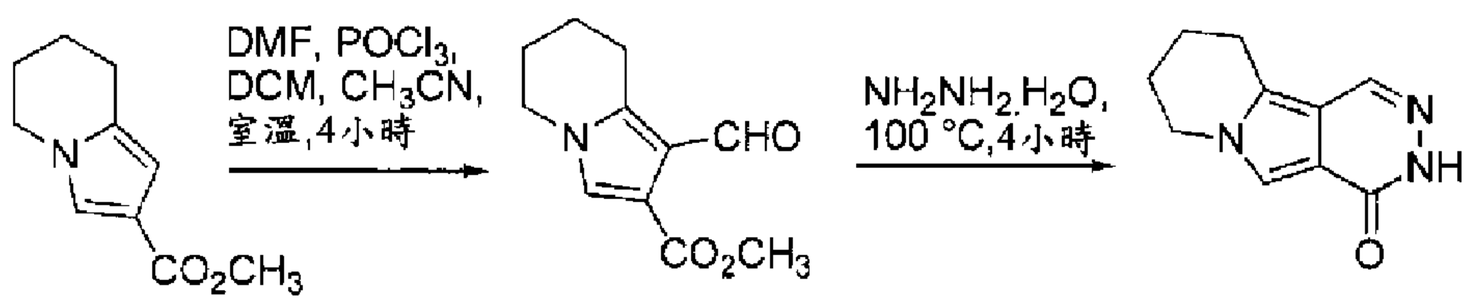
在室溫下向4-[1-甲基-5-({5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環-[7.4.0.0^{2,7}]-十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**191k** (118 mg，0.18 mmol)於甲醇/二氯甲烷(10/10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (21 mg，0.54 mmol)。反應物攪拌1小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至水(20 mL)中且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物固體藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**191** (71 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 667。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.48-8.46 (m, 2H), 7.86 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.86-4.85 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.99 (m, 1H), 3.05-3.04 (m, 1H), 2.97-2.95 (m, 3H), 2.87-2.86 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.21-2.20 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 4H), 0.94 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例192a　1-甲醯基-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**192a**

裝備有磁性攪拌器之100 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入無水二氯乙烷(10 mL)及無水DMF (0.7 mL，9.0 mmol)。反應混合物冷卻至0℃且氧氯化磷(0.7 mL，7.3 mmol)經2分鐘之時間添加，同時維持反應溫度在0℃與10℃之間。冷卻浴移除且反應物在室溫下攪拌1小時。添加5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**112a** (1.0 g，5.6 mmol)於乙腈(10

mL)中之溶液且混合物在室溫下再攪拌3小時。此後，溶劑在減壓下濃縮且油性殘餘物用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)溶解。水層用乙酸乙酯(3×70 mL)萃取。合併之有機層用水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:1乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈白色固體狀之**192a** (406 mg，33%)。MS: $(M+H)^+$ 208.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.99 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H)。

實例192b　7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-4(3H)-酮**192b**



112a　192a　192b

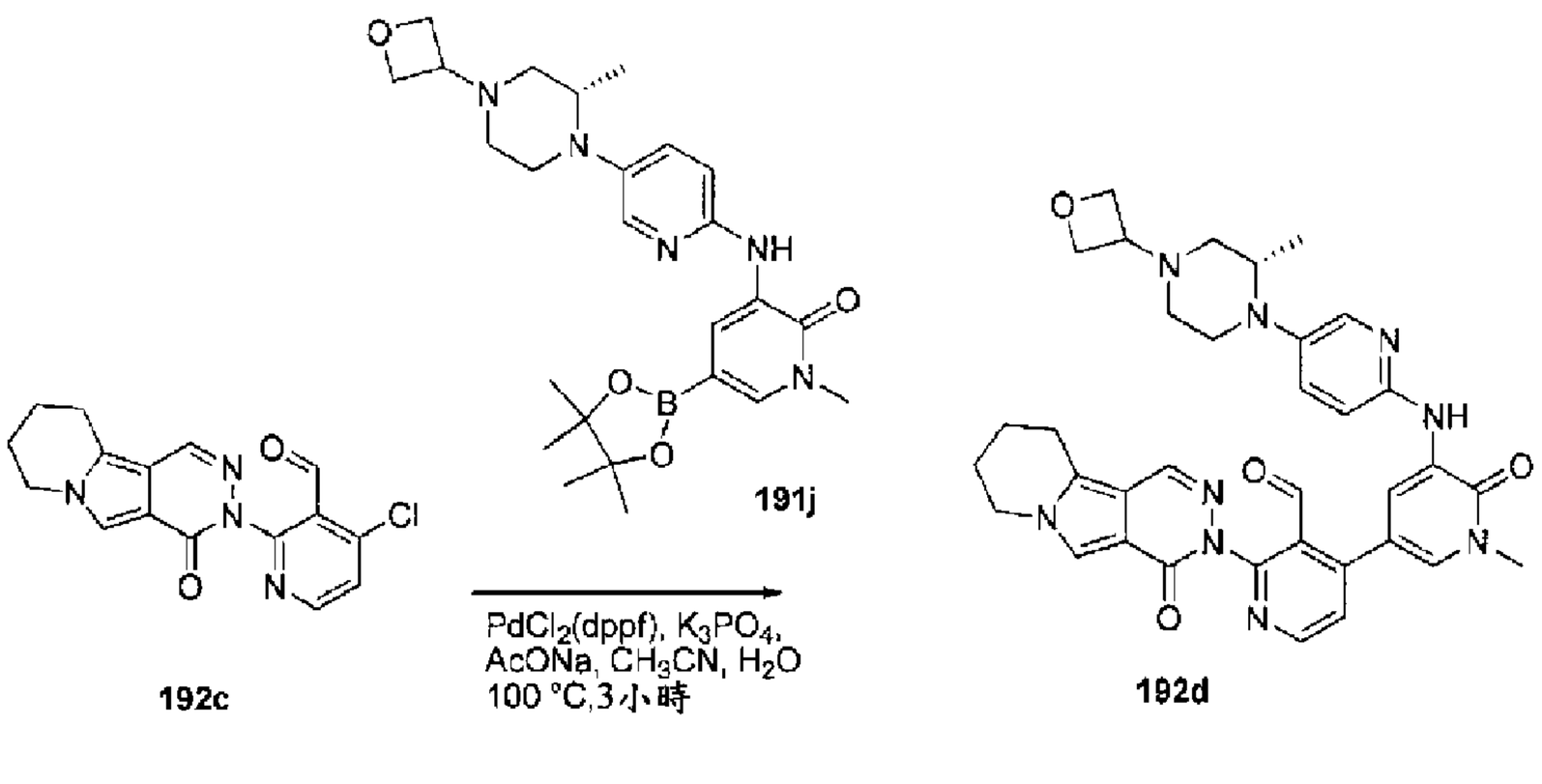
向100 mL單頸圓底燒瓶饋入氫氧化鈈(20 mL)、1-甲醯基-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**192a** (2.5 g，12.0 mmol)。反應混合物在100℃下加熱4小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾，得到呈黃色固體狀之**192b** (1.9 g，83%)。MS: $(M+H)^+$ 190.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.18 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.96 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H)。

實例192c　4-氯-2-(4-側氧基-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-3(4H)-基)菸鹼醛**192c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(50 mL)、碳酸鉀(1.5 g，10.6 mmol)、7,8,9,10-四氫噠嗪并

[4,5-a]吲哚嗪-4(3H)-酮**192b** (1.0 g，5.3 mmol)及2-溴-4-氯菸鹼醛(3.5 g，15.9 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加溴化銅(I) (75.0 mg，0.53 mmol)及肌胺酸(47.0 mg，0.53 mmol)，且反應混合物在95℃下加熱12小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於二氯甲烷(60 mL)與水(40 mL)之間。水層分離且用二氯甲烷(3×70 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**192c** (521 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 329.2。

實例192d　(*S*)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(4-側氧基-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-3(4H)-基)菸鹼醛**192d**



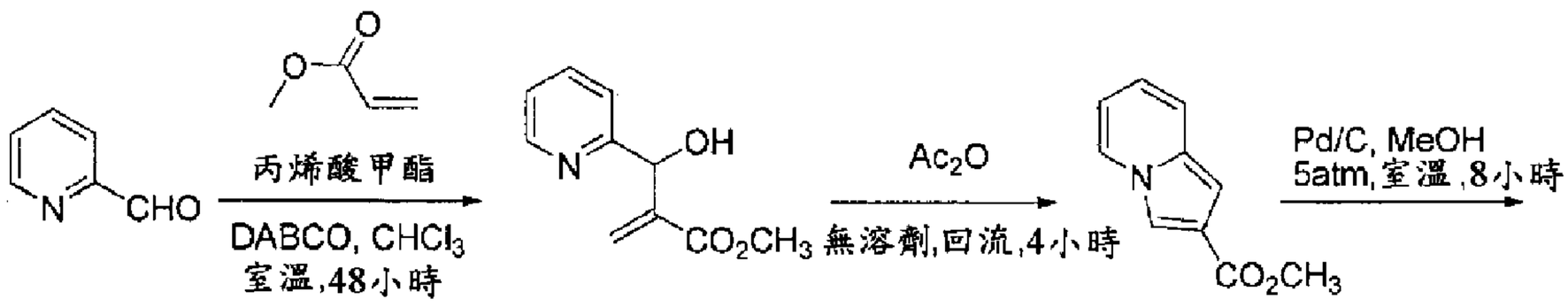
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-(4-側氧基-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-3(4H)-基)菸鹼醛**192c** (196 mg，0.60 mmol)、(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)-哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

191j (290 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(100 mg，1.2 mmol)、K_3PO_4 (320 mg，1.2 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (50 mg，0.060 mmol)、乙腈(25 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱3小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**192d** (173 mg，44%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 648.4。

實例192　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,8,9,10-四氫噻嗪并[4,5-a]吲哚嗪-4-酮**192**

向**192d** (160 mg，0.25 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (28 mg，0.75 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時且在減壓下蒸發。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**192** (97 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 650.4。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例193a　2-(羥基(吡啶-2-基)甲基)丙烯酸甲酯**193a**



向250 mL單頸圓底燒瓶饋入氯仿(100 mL)、吡啶甲醛(10.7 g，0.10 mol)、丙烯酸甲酯(8.60 g，0.10 mol)及1,4-二氮雜-雙環[2.2.2]辛烷(0.560 g，5.00 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌48小時。此後，反應物在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用3:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈深黃色油狀之**193a** (11.6 g，60%)。MS-ESI: $(M+H)^+$ 194.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.74 (s, 3H)。

實例193b　吲哚嗪-2-甲酸甲酯**193b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入乙酸酐(80 mL)及**193a** (6.68 g，34.6 mmol)。反應混合物在氮氣下在回流下加熱4小時。此後，反應物冷卻至室溫，傾倒至冰(100 g)與飽和碳酸氫鈉水溶液(200 mL)之混合物上，且攪拌1小時。所得溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液中和且用二氯甲烷(3×200 mL)萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1石油醚/乙酸乙酯(10:1)溶離來純化，得到呈白色固體狀之**193b**

(2.1 g，35%)。MS-ESI: $(M+H)^+$ 176.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.84 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)。

實例193c　5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**193c**

250 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**193b** (2.0 g，11.4 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，200 mg)及甲醇(50 mL)。其抽空，饋入氫氣，且在5 atm氫氣下在室溫下攪拌8小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**193c** (1.1 g，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 180.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.93 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.67 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H)。

實例193d　3-甲醯基-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**193d**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入無水二氯乙烷(20 mL)及無水DMF (0.70 mL，9.0 mmol)。經2分鐘之時間向0℃下混合物添加氧氯化磷(0.70 mL，7.3 mmol)，同時維持反應溫度在0℃與10℃之間。冷卻浴移除且反應物在室溫下攪拌1小時。添加**193c** (1.0 g，5.6 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液且反應混合物在室溫下攪拌3小時。此後，其在減壓下濃縮。油性殘餘物用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)溶解且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:5乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈白色固體狀之**193d** (703 mg，58%)。MS-ESI: $(M+H)^+$ 208.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 10.14 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.27 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.78 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H)。

實例193e　6,7,8,9-四氫噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**193e**

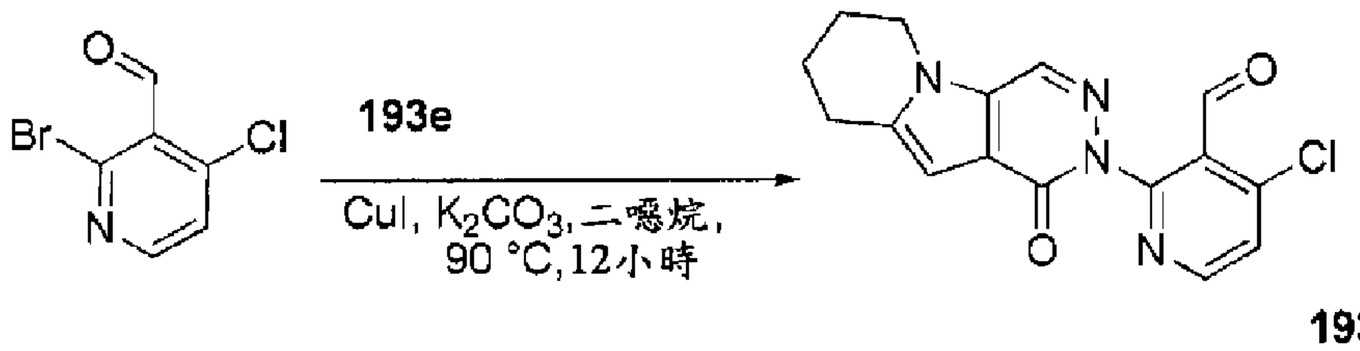
向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**193d** (600 mg，2.9 mmol)及水合肼(20 mL)。反應混合物在100℃下加熱4小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾，得到呈黃色固體狀之**193e** (413 mg，75%)。MS-ESI: $(M+H)^+$ 190.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.16 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H)。

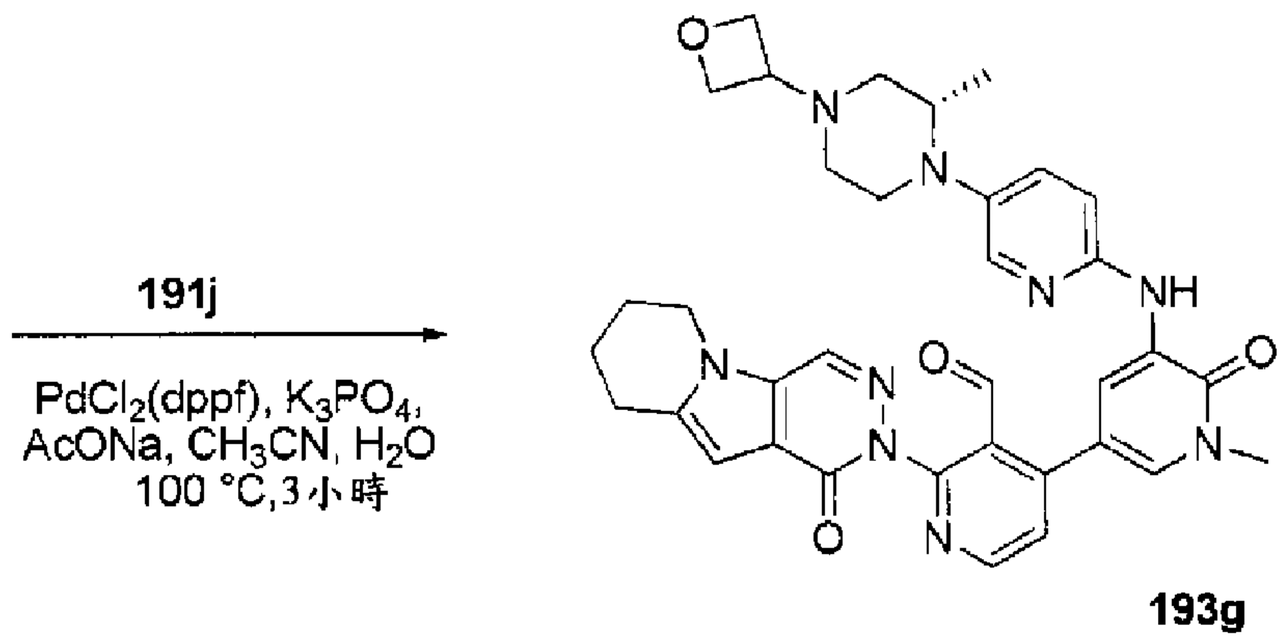
實例193f　4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**193f**

向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(40 mL)、**193e** (800 mg，3.6 mmol)、2-溴-4-氯菸鹼醛(2.8 g，12.6 mmol)及碳酸鉀(1.2 g，8.4 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加碘化銅(I)(800 mg，4.2 mmol)及4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(1.0 g，4.2 mmol)，且反應混合物在90℃下加熱12小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於二氯甲烷(60 mL)與水(40 mL)之間。水層分離且用二氯甲烷(3×40 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:1乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**193f** (513 mg，產率37%)。MS-ESI: $[M+H]^+$329.1。

實例193g　(*S*)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-吡啶-2-基-胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-

6,7,8,9-四氫-噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**193g**





向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**193f** (200 mg，0.61 mmol)、**191j** (293 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(98 mg，1.2 mmol)、K_3PO_4 (254 mg，1.2 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (50 mg，0.060 mmol)、乙腈(25 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在100℃下加熱3小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**193g** (206 mg，53%)。MS-ESI: $[M+H]^+$648.3。

實例193　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-1-酮**193**

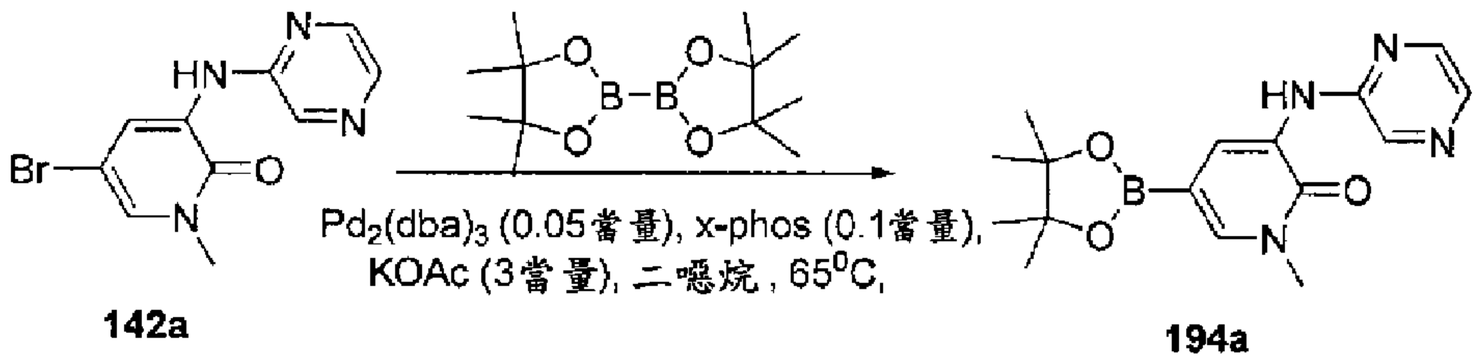
向**193g** (180 mg，0.28 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (32 mg，0.84 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時且用水淬

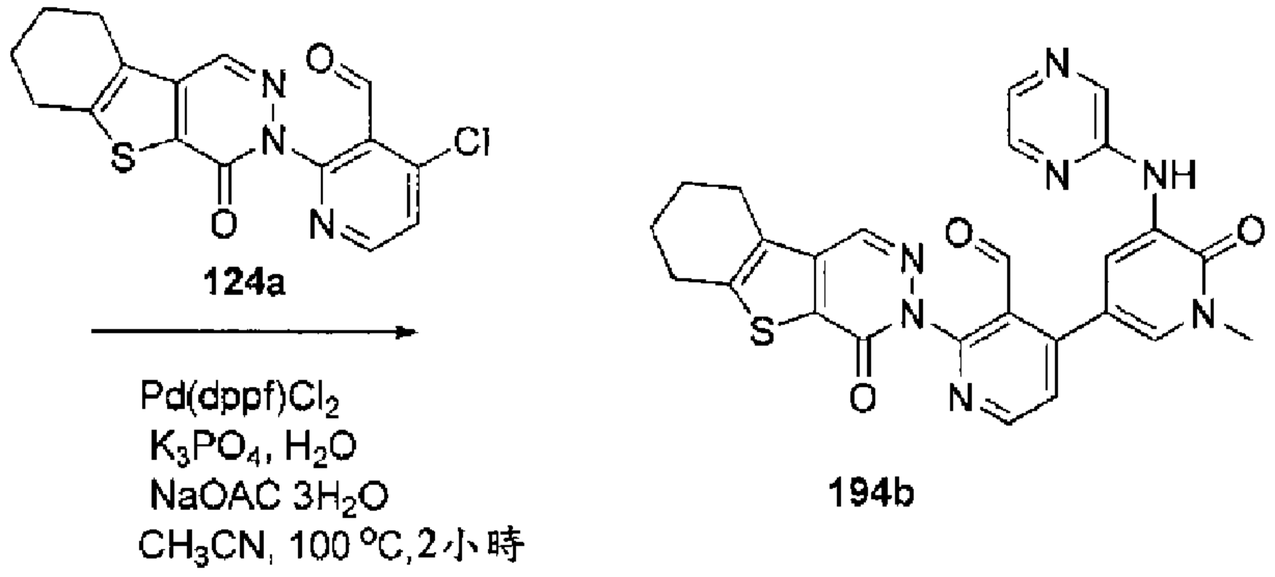
滅。其接著在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈灰白色固體狀之**193** (140 mg，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$650.4。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.72 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.47 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.41 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.77 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 1H), 2.06-2.0 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

實例194a　1-甲基-3-(吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-2(1H)-酮**194a**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**142a** (600 mg，2.0 mmol)、Pin_2B_2 (2.54 g，10 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (100 mg，0.10 mmol)、X-phos (100 mg，0.20 mmol)、乙酸鉀(600 mg，6.0 mmol)及二噁烷(80 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱16小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之**194a** (粗產物) (1.0 g，LCMS純度：70%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 329.4。

實例194b　4-{1-甲基-6-側氧基-5-[(吡嗪-2-基)胺基]-1,6-二氫吡啶-3-基}-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**194b**





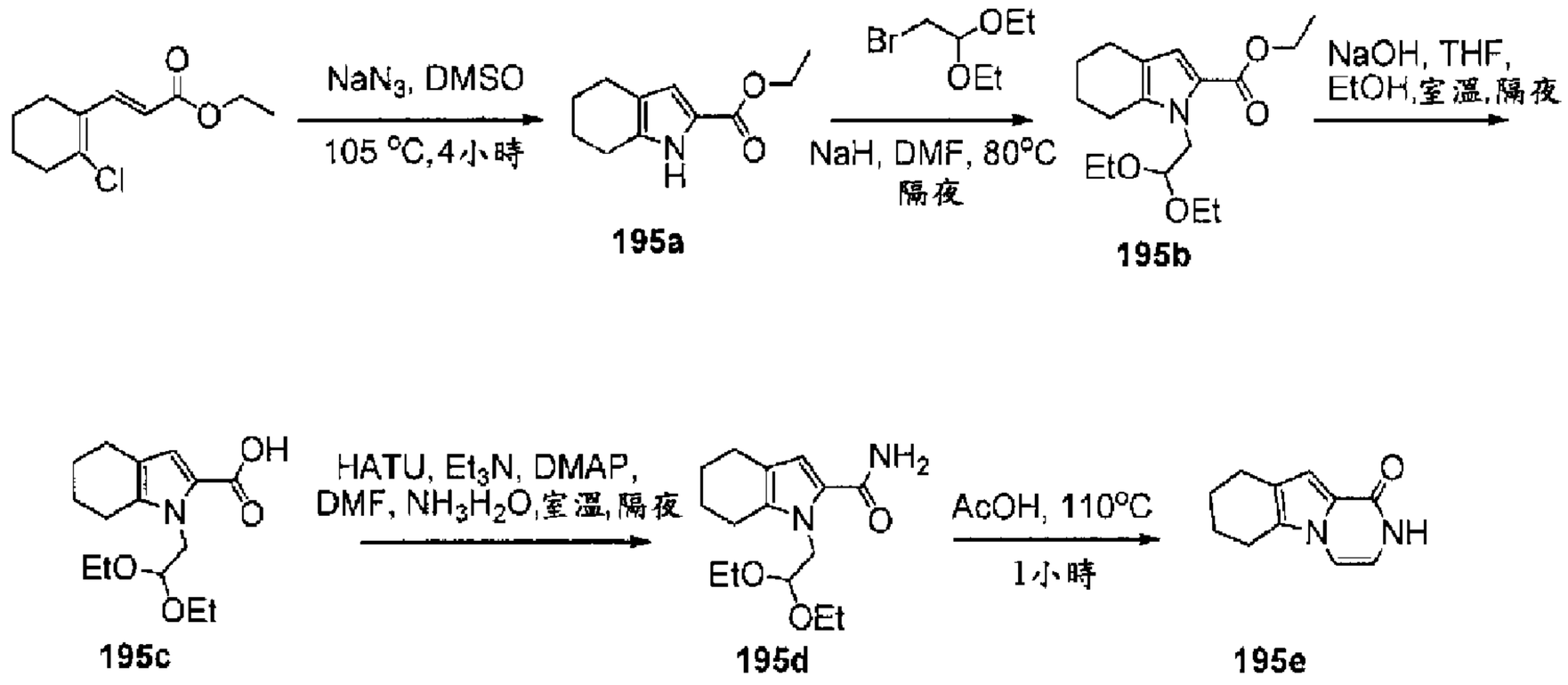
向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (345 mg，1.0 mmol)、**194a** (659 mg，2.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (450 mg，2.0 mmol)、三水合乙酸鈉(300 mg，2.0 mmol)、水(6滴)及乙腈(40 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**194b** (250 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 512.3。

實例194　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**194**

194b (200 mg，0.4 mmol)及$NaBH_4$ (48 mg，1.2 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物在30℃下攪拌2小時。混合物用水(5 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固

體狀之**194** (60 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.2。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=5 Hz, 1H), 4.44-4.37 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 4H)。

實例195a 4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-2-甲酸乙酯**195a**



195a **195b** **195c** **195d** **195e**

向3-(2-氯環己-1-烯基)丙烯酸乙酯(21.4 g，100 mmol)於DMSO (100 mL)中之混合物添加疊氮化鈉(9.75 g，150 mmol)。反應混合物在105℃下加熱4小時。冷卻至室溫後，混合物傾倒至冰水中。所得沈澱藉由過濾來收集，得到**195a** (18.0 g，93.3%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 194。

實例195b 1-(2,2-二乙氧基乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-2-甲酸乙酯**195b**

在0℃下向NaH (1.44 g，60.2 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(30 mL)中之懸浮液中緩慢添加**195a** (5.80 g，30.1 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌0.5小時。接著添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(11.9

g，60.2 mmol)。反應物在70℃下加熱30小時且用水(100 mL)淬滅。混合物接著用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機相在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到**195b** (4.7 g，51%)。MS-ESI: $[M\text{-}EtOH+H]^+$ 264。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.65 (s, 1H), 4.59 (t, *J* =5.0 Hz, 1H), 4.17-4.16 (m, 4H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.27-3.26 (m, 2H), 2.61 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.51 (t, *J*=6.0 Hz , 2H), 1.73-1.71 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.25 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (t, *J*=7.0 Hz, 6H)。

實例195c 1-(2,2-二乙氧基乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-2-甲酸**195c**

向**195b** (4.7 g，15.2 mmol)於乙醇(20 mL)、四氫呋喃(20 mL)及水(30 mL)之混合溶劑中之混合物添加氫氧化鈉(3.0 g，75.0 mmol)。反應物在75℃下加熱2天且在減壓下濃縮。殘餘物懸浮於水中且用稀檸檬酸水溶液中和。混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取且合併之有機相在減壓下濃縮，得到**195c** (3.32 g，78%)。MS-ESI: $[M\text{-}EtOH+H]^+$ 236。

實例195d 1-(2,2-二乙氧基乙基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲唑-2-甲醯胺**195d**

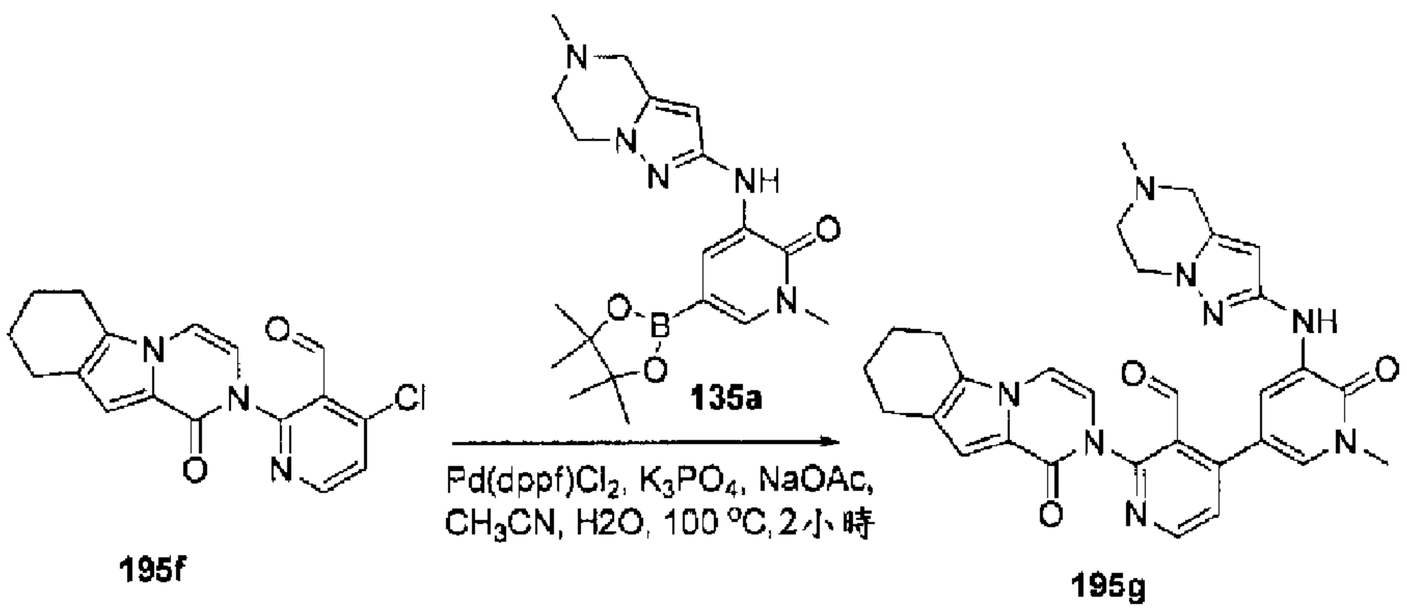
向**195c** (2.8 g，10.0 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物添加六氟磷酸*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基鎓(HATU) (5.7 g，15.0 mmol)、Et_3N (1.5 g，15.0 mmol)及DMAP (128 mg，1.0 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加飽和氫氧化銨(30 mL)且所得混合物再攪拌2小時。其接著用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯

(3×100 mL)萃取。合併之有機相在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(6:1至3:1)溶離來純化，得到**195d** (2.7 g，96%)。MS-ESI: $[M-EtOH+H]^+$ 235。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.35 (bs, 1H), 6.70 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.60 (t, *J* =5.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* =4.0 Hz, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.57 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.40 (t, *J*=6.0 Hz , 2H), 1.71 (t, *J* =5.0 Hz, 2H), 1.64 (t, *J* =5.0 Hz, 2H), 1.01 (t, *J*=7.0 Hz, 6H)。

實例195e　6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**195e**

195d (2.7 g，9.6 mmol)與乙酸(10 mL)之混合物在110℃下加熱2小時。混合物冷卻至室溫且用碳酸鈉水溶液中和並用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機相在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**195e** (1.6 g，88%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 189.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 7.02 (d, *J* =5.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.52 (pt, *J* =5.5 Hz,1H), 2.66 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.57 (t, *J*=6.0 Hz , 2H), 1.83-1.82 (m, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H)。

實例195f　4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**195f**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、2-溴-4-氯菸鹼醛**103a** (503 mg，2.28 mmol)、**195e** (142 mg，0.76 mmol)、碳酸銫(490 mg，1.5 mmol)、CuI (143 mg，0.76 mmol)及4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(127 mg，0.52 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在80℃下加熱10小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液用鹽水洗滌且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:4乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**195f** (160 mg，65%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 328。

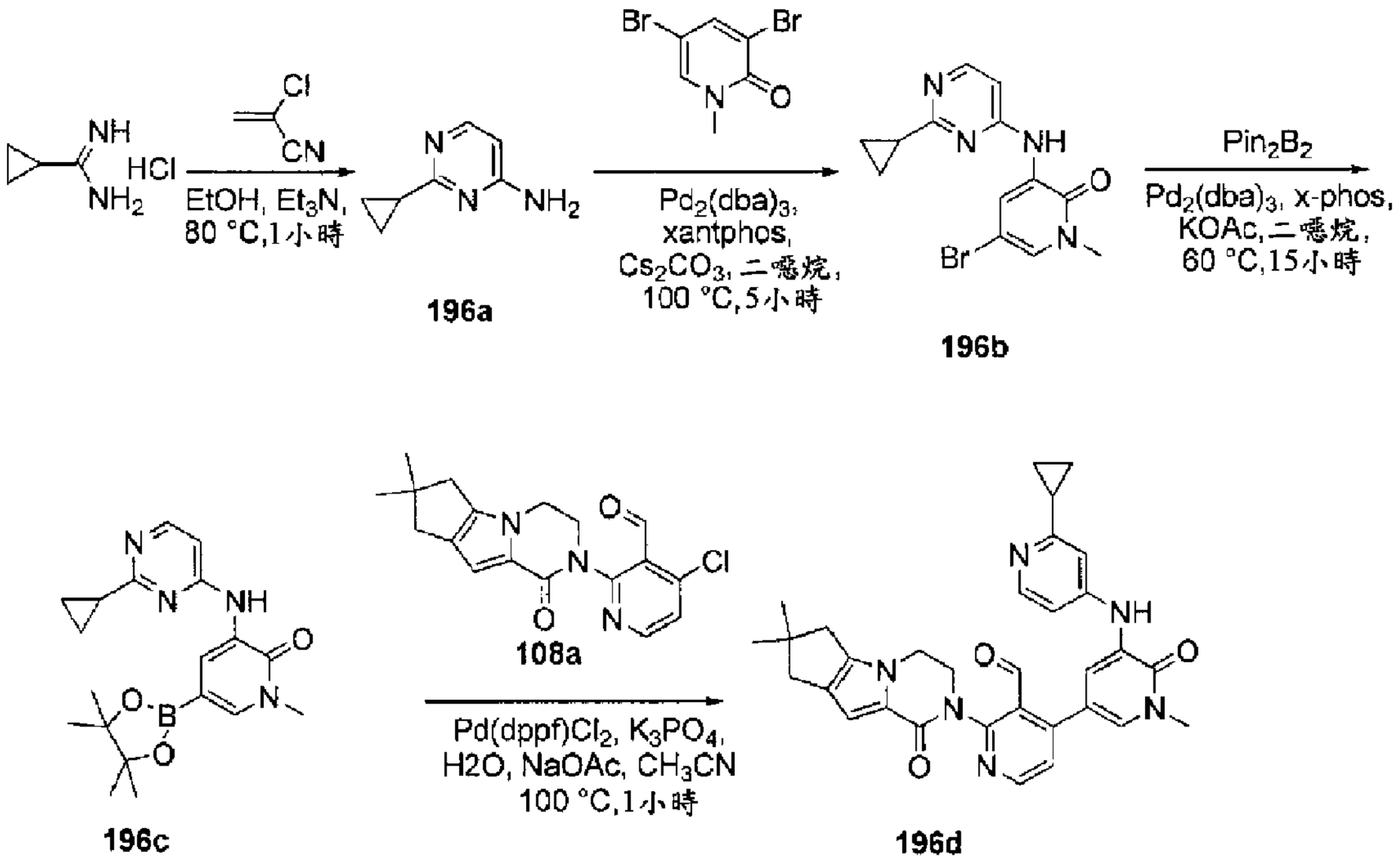
實例195g　2-(3-(甲醯基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫-吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**195g**

向裝備有回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**195f** (130 mg，0.40 mmol)、1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (154 mg，0.40 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg，0.040 mmol)、K_3PO_4 (170 mg，0.80 mmol)、乙酸鈉(66 mg，0.80 mmol)、水(6滴)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**195g** (120 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 551.2。

實例195　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**195**

向0℃下**195g** (120 mg，0.22 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(25 mg，0.66 mmol)。反應混合物攪拌30分鐘。其接著用水(1.0 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**195** (70 mg，58%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 553.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H)。

實例196a　2-環丙基嘧啶-4-胺**196a**



196c　　**196d**

環丙基胍鹽酸鹽(1.0 g，8.3 mmol)溶解於乙醇(25 mL)及三乙胺(1.26 g，12.5 mmol)中，接著添加2-氯丙烯腈(870 mg，10 mmol)。所得橙黃色溶液回流1小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液真空濃縮

且殘餘物藉由逆相Combiflash來純化，得到呈淺褐色固體狀之**196a** (300 mg，27%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 136。

實例196b　5-溴-3-(2-環丙基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**196b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**196a** (300 mg，2.22 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(593 mg，2.22 mmol)及碳酸銫(1.45 g，4.44 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液30分鐘後，添加Xantphos (127 mg，0.22 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (100 mg，0.11 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×50 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮且殘餘物用乙腈(5 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**196b** (420 mg，59%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 321。

實例196c　3-(2-環丙基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**196c**

向裝備有磁性攪拌器及冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**196b** (380 mg，1.2 mmol)、Pin_2B_2 (1.5 g，5.9 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (55 mg，0.060 mmol)、X-phos (57 mg，0.060 mmol)、乙酸鉀(350 mg，3.6 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。反應混合物進行三次真空/氬氣沖洗循環且在60℃下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之**196c** (410 mg，94%)，其未經進一步純化直接用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 369。

實例196d　4-{5-[(2-環丙基吡啶-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環

[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**196d**

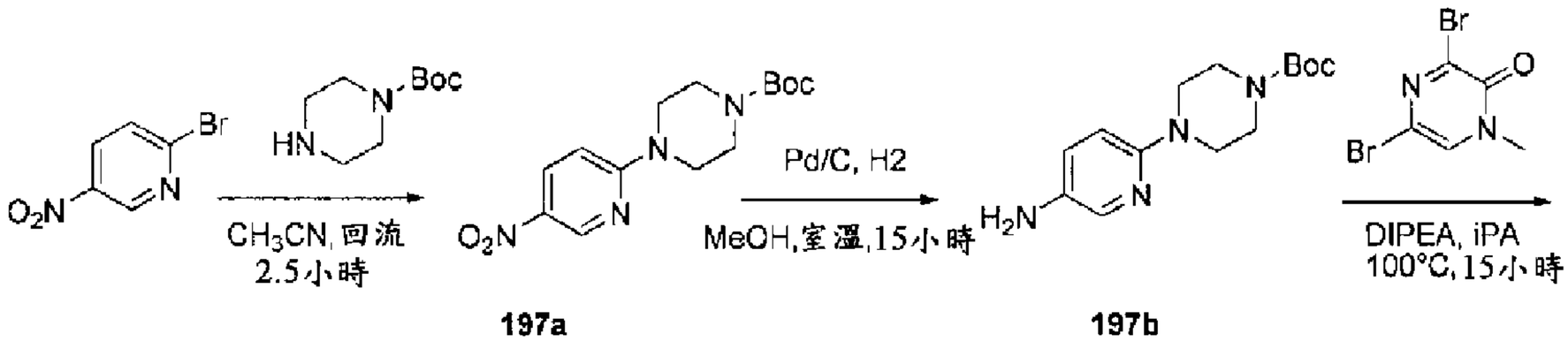
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**196c** (258 mg，0.70 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (240 mg，0.70 mmol)、K_3PO_4 (297 mg，1.4 mmol)、乙酸鈉(190 mg，1.4 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (29 mg，0.035 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應物，顯示完全轉變成所需產物。混合物冷卻至室溫且用二氯甲烷(20 mL)及水(20 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**196d** (220 mg，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 549。

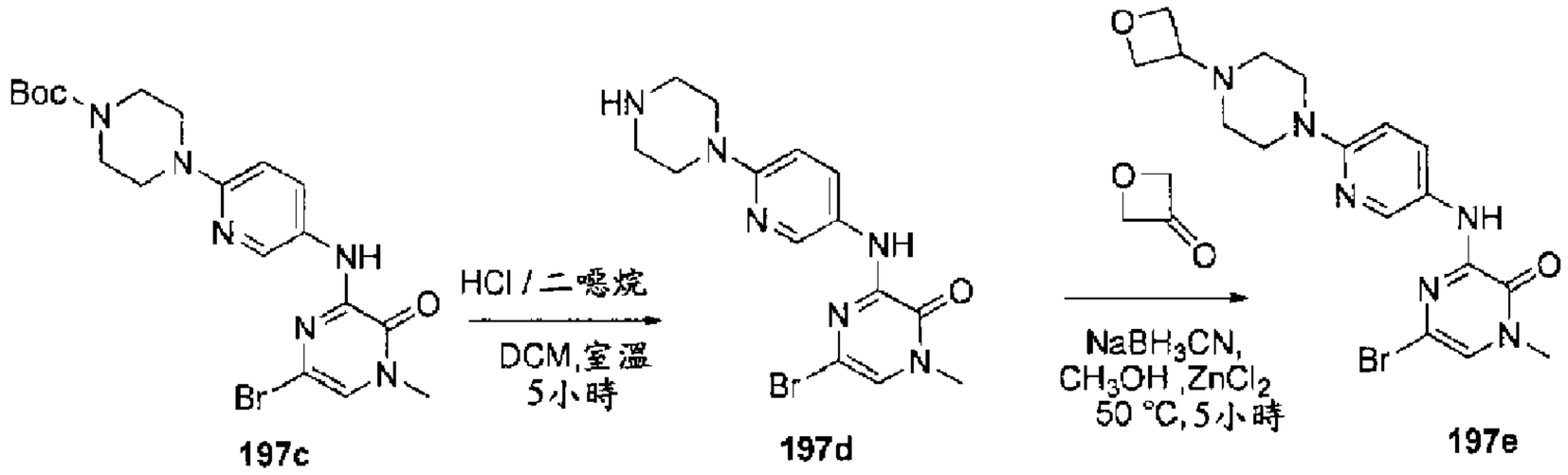
實例196　3-[4-[5-[(2-環丙基嘧啶-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**196**

在室溫下向**196d** (200 mg，0.36 mmol)於甲醇/二氯甲烷(5/5 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (42 mg，1.1 mmol)。反應物攪拌1小時後，LCMS指示反應結束。混合物在減壓下濃縮且水(10 mL)添加至殘餘物。其接著用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**196** (135 mg，68%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 551。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, *J*=2.5 Hz, 1H),

8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.52 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.31 (t, J=11.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.58 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.16-1.13 (m, 1H), 1.06-0.95 (m, 3H)。

實例197a　4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**197a**





2-溴-5-硝基吡啶(5.0 g，24.6 mmol)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(13.8 g，74.2 mmol)、乙腈(150 mL)之混合物在回流下攪拌2.5小時。反應結束後，溶劑在減壓下移除，得到呈黃色固體狀之**197a** (4.1 g，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 309。

實例197b　4-(5-胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**197b**

250 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**197a** (4.0 g，13.0 mmol)、10%鈀/碳(10%濕，500 mg)及甲醇(130 mL)。燒瓶抽空，饋入氫氣，

且在室溫下攪拌15小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**197b** (3.3 g，91%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 279。

實例197c　4-(5-(6-溴-4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-基胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**197c**

197b (500 mg，1.8 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(530 mg，2.0 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.5 mL，0.90 mmol)及丙-2-醇(20 mL)之混合物在100℃下攪拌15小時。反應結束後，溶劑在減壓下移除，得到呈褐色固體狀之**197c** (375 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 465。

實例197d　5-溴-1-甲基-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基胺基)-吡嗪-2(1H)-酮**197d**

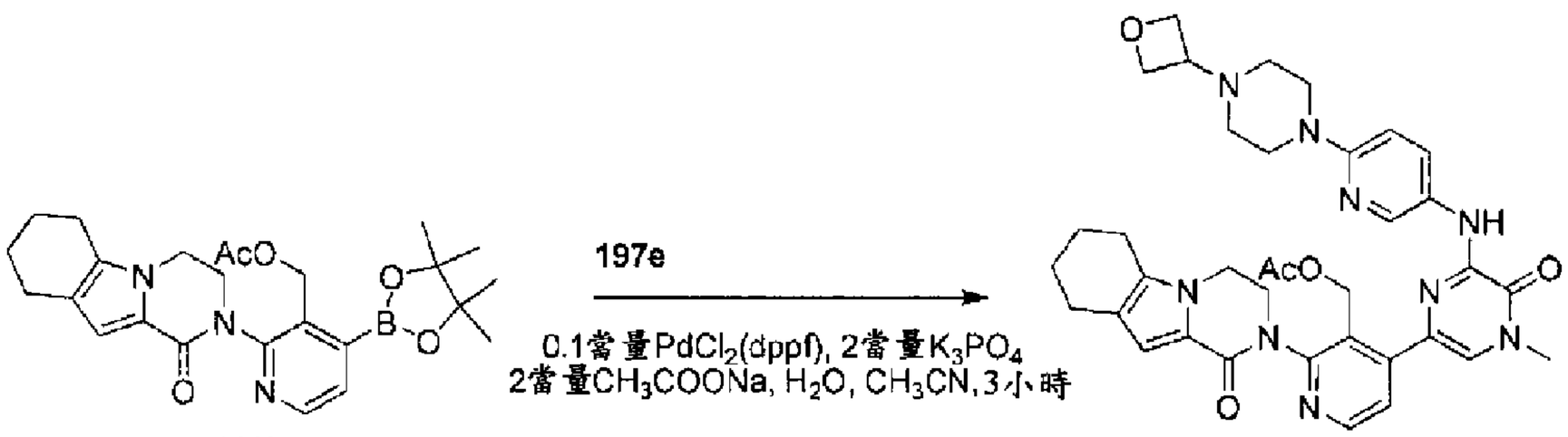
向**197c** (500 mg，1.08 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加4.0 *M* HCl/二噁烷(10 mL)。反應混合物在室溫下攪拌5小時。其接著在減壓下濃縮，得到**197d** (358 mg，91%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 365。

實例197e　5-溴-1-甲基-3-(6-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基胺基)吡嗪-2(1H)-酮**197e**

197d (0.75 g，2.1 mmol)、氧雜環丁-3-酮(0.24 mL，4.2 mmol)、$NaBH_3CN$ (0.32 g，5.1 mmol)及氯化鋅/乙醚(5.1 mL，5.1 mmol)於甲醇(30 mL)中之混合物在50℃下攪拌5小時。固體藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**197e** (550 mg，64%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 421。

實例197f　乙酸(4-(4-甲基-6-(6-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)

吡啶-3-基胺基)-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**197f**



113i　　197f

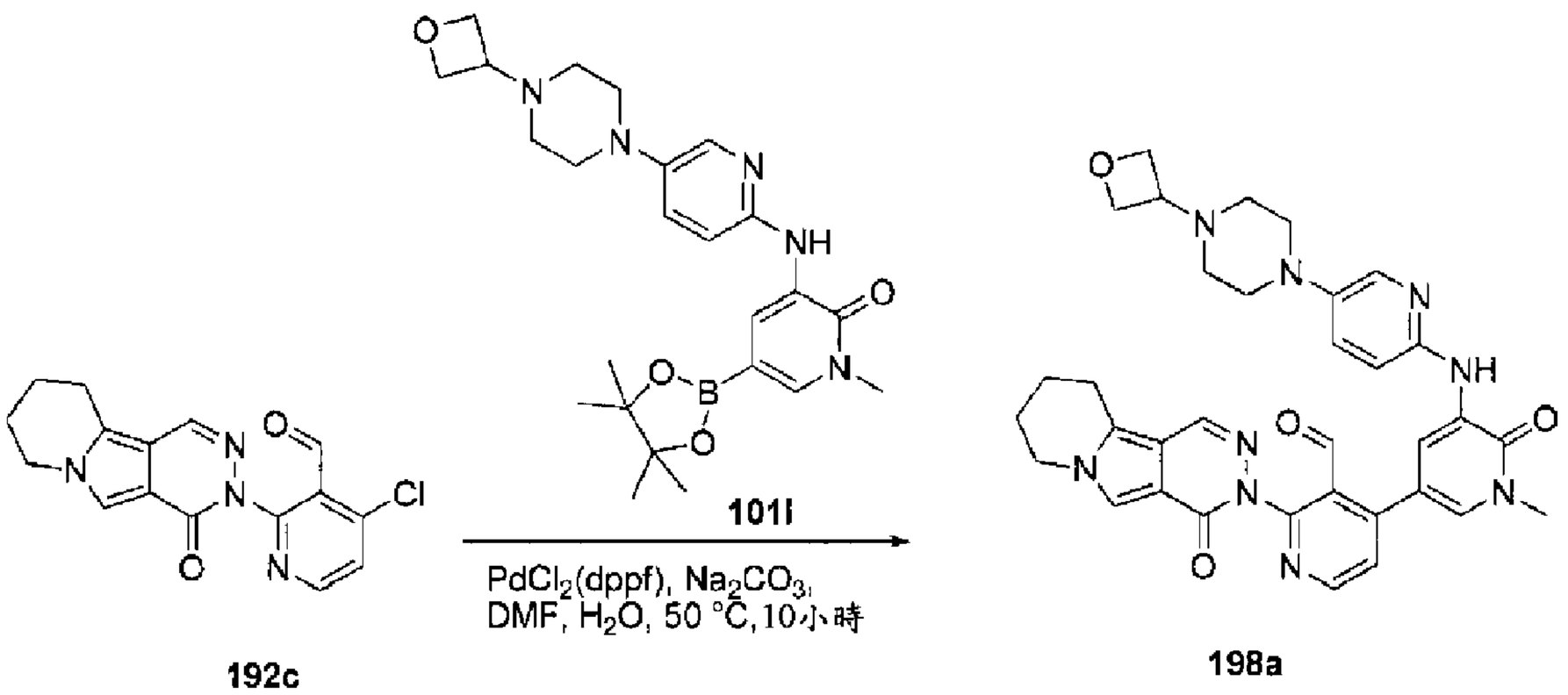
向裝備有回流冷凝器之圓底燒瓶饋入**197e** (200 mg，0.48 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (364 mg，0.95 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (40 mg，0.049 mmol)、三水合K_3PO_4 (250 mg，0.95 mmol)、乙酸鈉(80 mg，0.95 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在80℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**197f** (230 mg，70%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 680

實例197　2-[3-(羥基甲基)-4-[4-甲基-6-[[6-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-3-吡啶基]胺基]-5-側氧基-吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**197**

197f (200 mg，0.30 mmol)及氫氧化鋰(70 mg，3.0 mmol)於THF (9 mL)、異丙醇(6 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌0.5小時。混合物在減壓下濃縮且用水(4 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(2×10 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**197** (59 mg，30%)。MS-ESI:

$[M+H]^+$ 638。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1 H), 8.70 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.14-8.11 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.93 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 4.60-4.54 (m, 3 H), 4.48-4.42 (m, 3 H), 4.26-4.08 (m, 3 H), 3.86 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.44-3.40 (m, 重疊, 5 H), 2.66-2.53 (m, 2 H), 2.46-2.47 (m, 2 H), 2.35-2.33 (m, 4 H), 1.80-1.68 (m, 4 H)。

實例198a 4-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(4-側氧基-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-3(4H)-基)菸鹼醛**198a**



192c　　101l　　198a

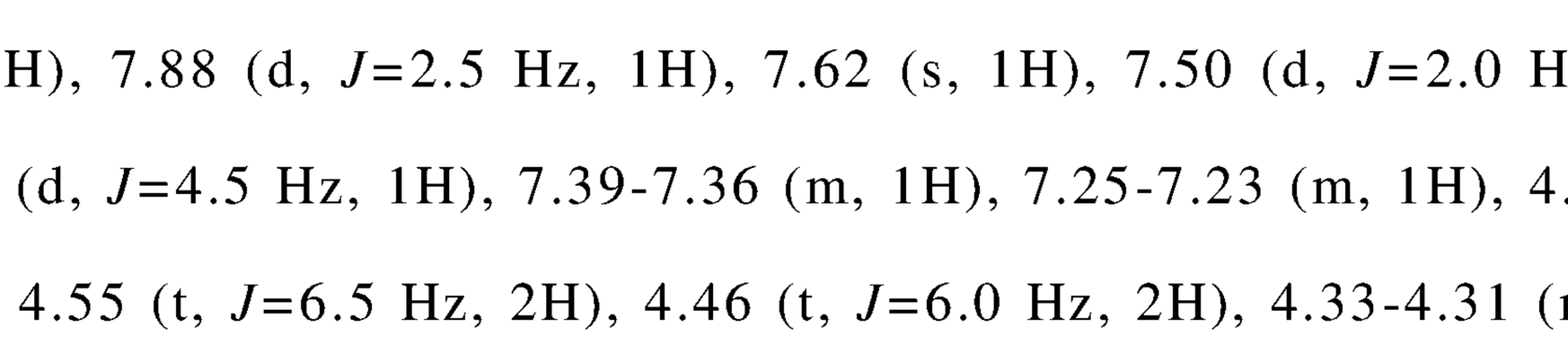
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-(4-側氧基-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-3(4H)-基)菸鹼醛**192c** (118 mg，0.36 mmol)、1-甲基-3-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基-胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**101l** (171 mg，0.36 mmol)、Na_2CO_3 (78 mg，0.72 mmol)、Pd (dppf)Cl_2 (30 mg，0.036 mmol)、DMF (10 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30

分鐘後，其在N_2保護下在50℃下加熱10小時。其接著冷卻至室溫且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**198a** (93 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 634.3。

實例198 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-4-酮**198**

向**198a** (80 mg，0.13 mmol)於甲醇(4 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (14 mg，0.39 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時。其接著在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈灰白色固體狀之**198** (38 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 636.4。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 4.67 (bs, 1H), 4.55 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 6H), 2.39-2.37 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H)。

實例199a 咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-胺**199a**



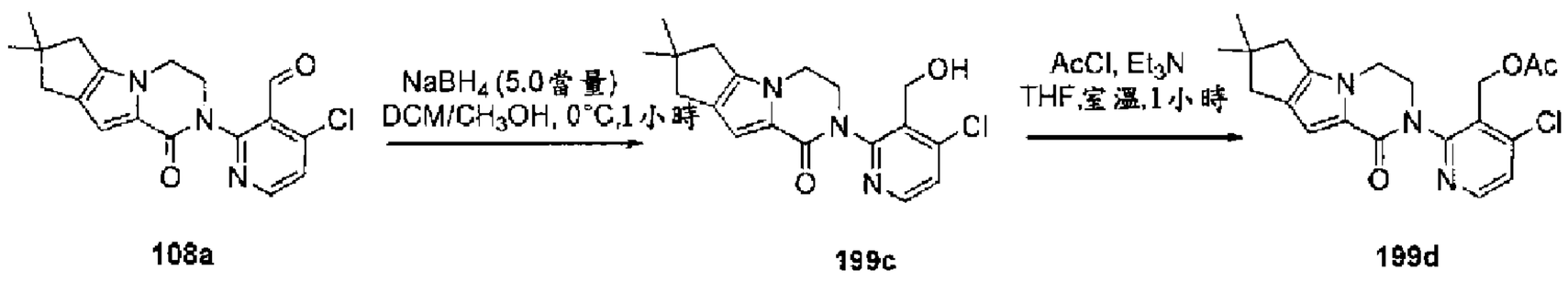
向嘧啶-2,4-二胺(3.0 g，0.027 mol)於乙醇(90 mL)及$NaHCO_3$水溶

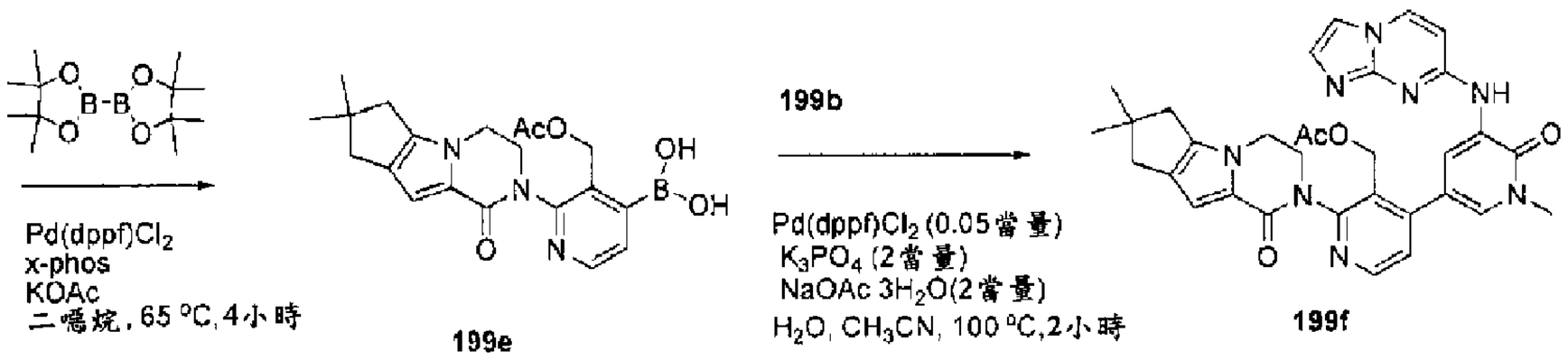
液(2 *M*，20 mL)中之溶液中添加2-氯乙醛(4.3 g，0.055 mol)。混合物在70℃下攪拌隔夜。TLC顯示起始物質消失。溶劑在減壓下移除且殘餘物用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:5石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈白色固體狀之**199a** (2.2 g，60%)。MS: $[M+H]^+$ 135.1。

實例199b　5-溴-3-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**199b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL圓底燒瓶饋入**199a** (2.2 g，16.4 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(8.77 g，32.8 mmol)、Pd_2dba_3 (1.5 g，1.64 mmol)、Xantphos (1.88 g，3.28 mmol)、Cs_2CO_3 (10.7 g，32.8 mmol)及1,4-二噁烷(150 mL)。系統抽空，接著用N_2再填充。其接著在回流下加熱3小時。反應結束後，混合物過濾且固體用甲醇(60 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈淡綠色固體狀之**199b** (1.63 g，31%)。MS: $[M+H]^+$ 320.1。

實例199c　10-[4-氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**199c**





在0℃下向裝備有磁性攪拌器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (9.0 g，26.1 mmol，1.0當量)、甲醇(50 mL)、二氯甲烷(30 mL)及$NaBH_4$ (5.95 g，156.6 mmol，5.0當量)。反應混合物攪拌1小時。反應結束後，反應物用水淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:4乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈白色固體狀之**199c** (7.0 g，77%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 345.9。

實例199d　乙酸(4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環-[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**199d**

向裝備有磁性攪拌器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**199c** (7.0 g，20.2 mmol，1.0當量)、三乙胺(4.08 g，40.4 mmol，2.0當量)及THF (50 mL)。向混合物逐滴添加乙醯氯(2.36 g，30.3 mmol，1.5當量)於THF (20 mL)中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應結束後，其用冰水淬滅且在減壓下蒸發。殘餘物用二氯甲烷萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。所得殘餘物用1:8乙酸乙酯/石油洗滌，得到呈白色固體狀之**199d** (5.9 g，76%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 388.3。

實例199e　{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**199d** (4.5 g，1.0當量，11.6 mmol)、Pin_2B_2 (7.38 g，2.5當量，29.0 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (473 mg，0.05當量，0.58 mmol)、X-phos (470

mg，0.1當量，1.16 mmol)、乙酸鉀(3.41 g，3.0當量，34.8 mmol)及二噁烷(100 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈褐紅色液體狀之粗**199e** (4.0 g，純度：65%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 398.3。

實例199f　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[5-({咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯**199f**

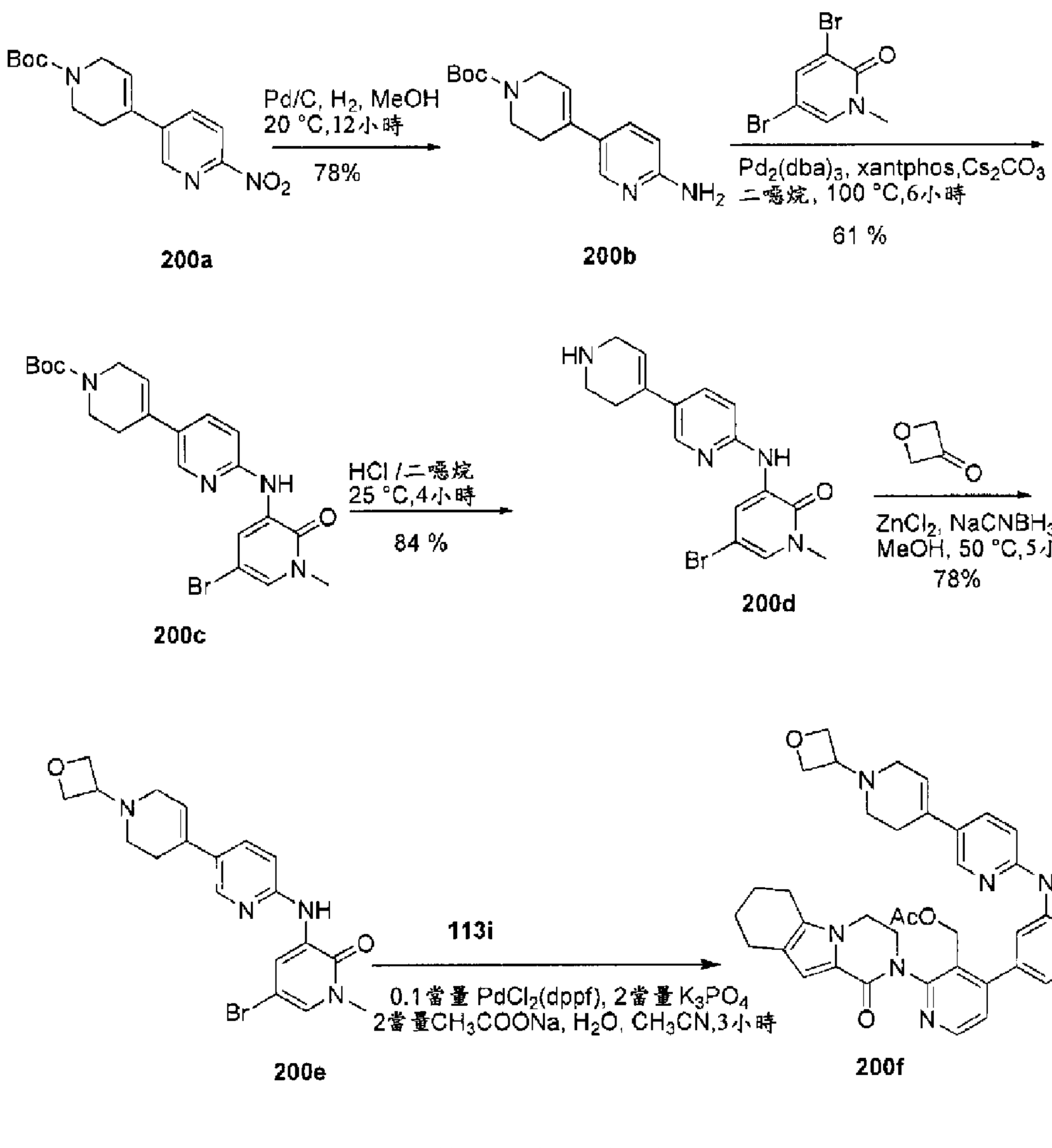
向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**199b** (500 mg，1.5 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (1200 mg，3.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (65 mg，0.075 mmol)、K_3PO_4 (650 mg，3.0 mmol)、三水合乙酸鈉(420 mg，3.0 mmol)、水(6滴)及乙腈(20 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**199f** (240 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 593.4。

實例199　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**199**

199f (180 mg，0.30 mmol)及氫氧化鋰(130 mg，3.0 mmol)於異丙醇/THF (5:3，8 mL)及水(2 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用水(3 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由製備型

HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**199** (40 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 551.3。^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 9.09 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.47 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.32-4.18 (m, 3H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。

實例200a　4-(6-硝基吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯**200a**



5-溴-2-硝基吡啶(2.0 g，9.7 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(3.0 g，9.7 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (792 mg，0.97 mmol)、$K_3PO_4.3H_2O$ (5.2 g，19.4 mmol)及乙酸鈉(1.59 g，19.4 mmol)於乙腈(100 mL)及水(5 mL)中之混合物抽空，接著用N_2再填充。反應混合物在80℃下加熱6小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:5乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**200a** (2.2 g，74%)。

實例200b　4-(6-胺基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**200b**

500 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**200a** (2.5 g，8.2 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，300 mg)及甲醇(80 mL)。燒瓶抽空，饋入氫氣，且在氫氣氛圍下在室溫下攪拌12小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**200b** (1.8 g，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 278.1。

實例200c　4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯**200c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**200b** (2.0 g，7.2 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.9 g，7.2 mmol)、碳酸銫(4.7 g，14.4 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物 30分鐘後，添加Xantphos (418 mg，0.72 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (661 mg，0.72 mmol)。反應混合物進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱6小時。此後，反應物冷卻至室

溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(120 mL)與水(60 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×80 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:4乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**200c** (2.0 g，61%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 463.2。

實例200d　5-溴-1-甲基-3-(5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**200d**

200c (1.0 g，2.3 mmol)與4 *M* HCl/二噁烷(10 mL)之混合物在室溫下攪拌4小時。混合物在減壓下濃縮。殘餘物用氫氧化鈉水溶液鹼化且用二氯甲烷萃取。合併之有機層用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**200d** (650 mg，84%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 363.0。

實例200e　5-溴-1-甲基-3-(5-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**200e**

200d (500 mg，1.4 mmol)、氧雜環丁-3-酮(298 mg，4.2 mmol)、$NaBH_3CN$ (261 mg，4.2 mmol)及1 mol/L氯化鋅之乙氧基乙烷溶液(4 mL，4.2 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物在50℃下攪拌5小時。水(20 mL)添加至反應物中且所得混合物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**200e** (450 mg，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 419.1。

實例200f　乙酸(4-(1-甲基-5-(5-(1-(氧雜環丁烷-3-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧

基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**200f**

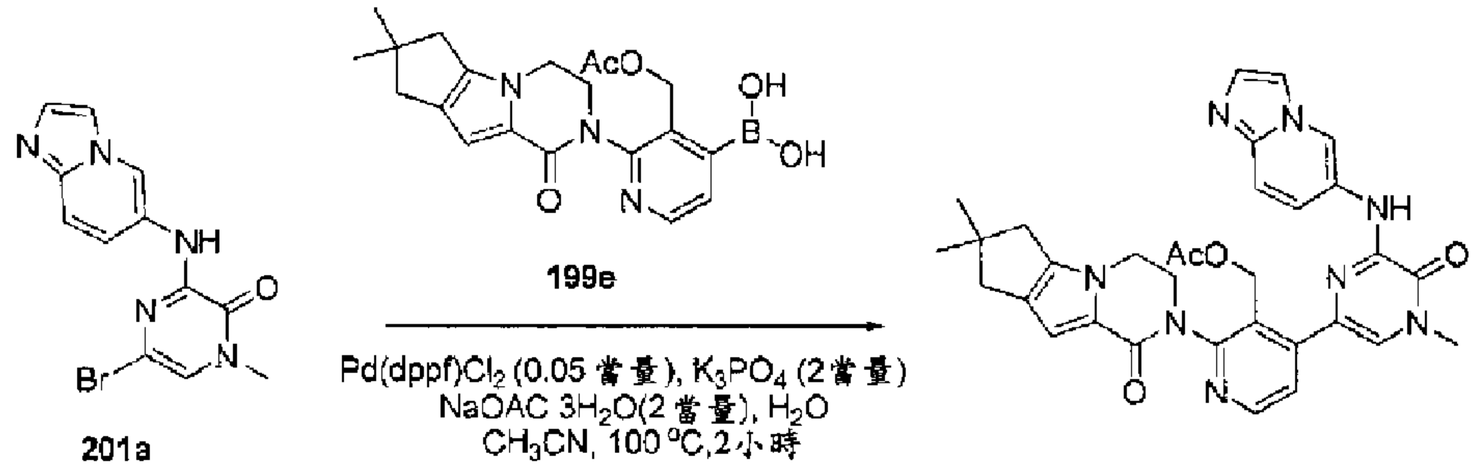
向裝備有回流冷凝器之圓底燒瓶饋入**200e** (300 mg，0.72 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基酮酸**113i** (414 mg，1.08 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (57 mg，0.070 mmol)、三水合K_3PO_4 (560 mg，2.16 mmol)、乙酸鈉(177 mg，2.16 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在80℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**200f** (324 mg，68%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 676.2。

實例200　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**200**

200f (260 mg，0.39 mmol)及氫氧化鋰(92.4 mg，3.85 mmol)於THF (9 mL)、異丙醇(6 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌0.5小時。混合物萃取，在減壓下濃縮且用水(4 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(2×10 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**200** (53.1 mg，20%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 634.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.73-7.71 (m, 1 H), 7.54 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.57 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.38-4.49 (m, 4 H), 4.08-4.26 (m, 3 H), 3.86 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.54-3.45 (m, 1 H), 2.95 (s, 2 H), 2.68-

2.54 (m, 2 H), 2.48-2.46 (m, 重疊, 6 H),1.83-1.75 (m, 2 H), 1.73-1.65 (m, 2 H)。

實例201a 5-溴-3-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-基胺基)-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮**201a**



向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-胺(665 mg，5.0 mmol)、Cs_2CO_3 (3.26 g，10 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮(1.86 g，7.0 mmol)、Xantphos (289 mg，0.50 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (458 mg，0.50 mmol)及1,4-二噁烷(30 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在氮氣氛圍下在100℃下加熱16小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示很少起始物質剩餘。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液用二氯甲烷(60 mL)及水(50 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(60/1至30/1)溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之**201a** (700 mg，44%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 320。

實例201b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[6-({咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}

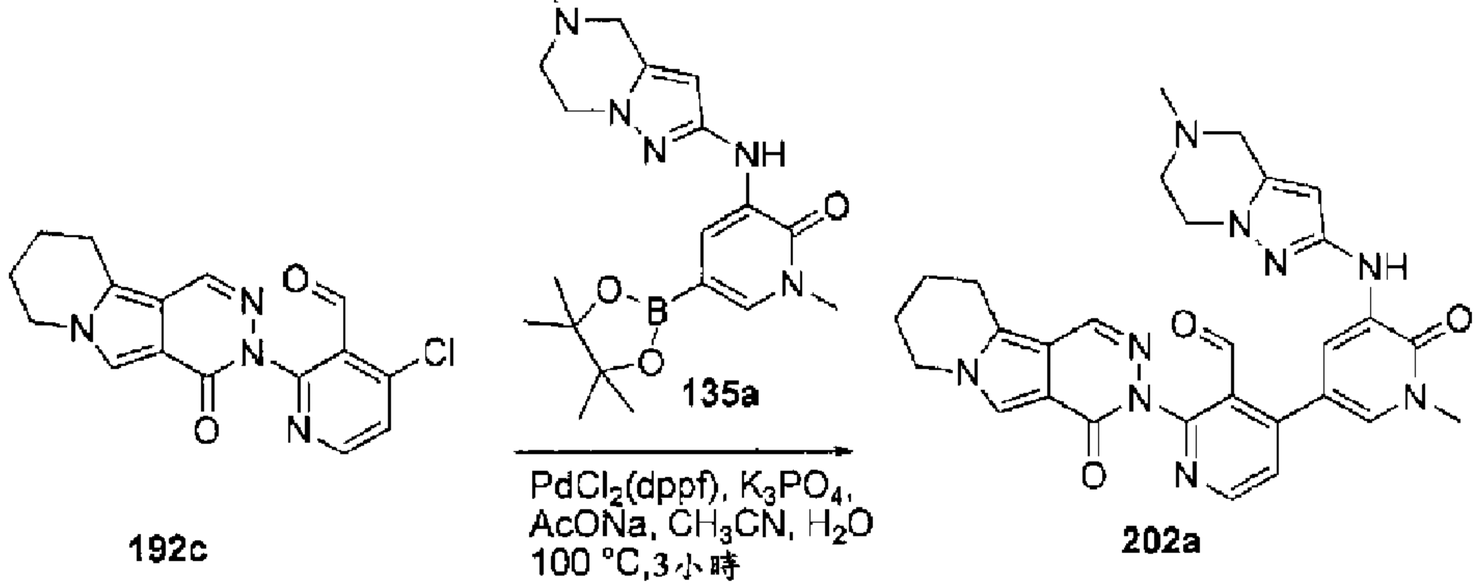
胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基]吡啶-3-基)甲酯**201b**

向裝備有回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**201a** (64 mg，0.20 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (160 mg，0.40 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg，0.012 mmol)、K_3PO_4 (100 mg，0.39 mmol)、$NaOAc{\cdot}3H_2O$ (60 mg，0.44 mmol)、水(6滴)及乙腈(5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**201b** (40 mg，34%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 593.2。

實例201 3-[3-(羥基甲基)-4-[6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺基)-4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**201**

201b (40 mg，0.067 mmol)及氫氧化鋰(25 mg，0.60 mmol)於異丙醇/THF (3:2；5 mL)及水(1 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**201** (10 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 551.3。^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 9.58 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.29 (s, 6H)。

實例202a　4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(4-側氧基-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-3(4H)-基)菸鹼醛**202a**



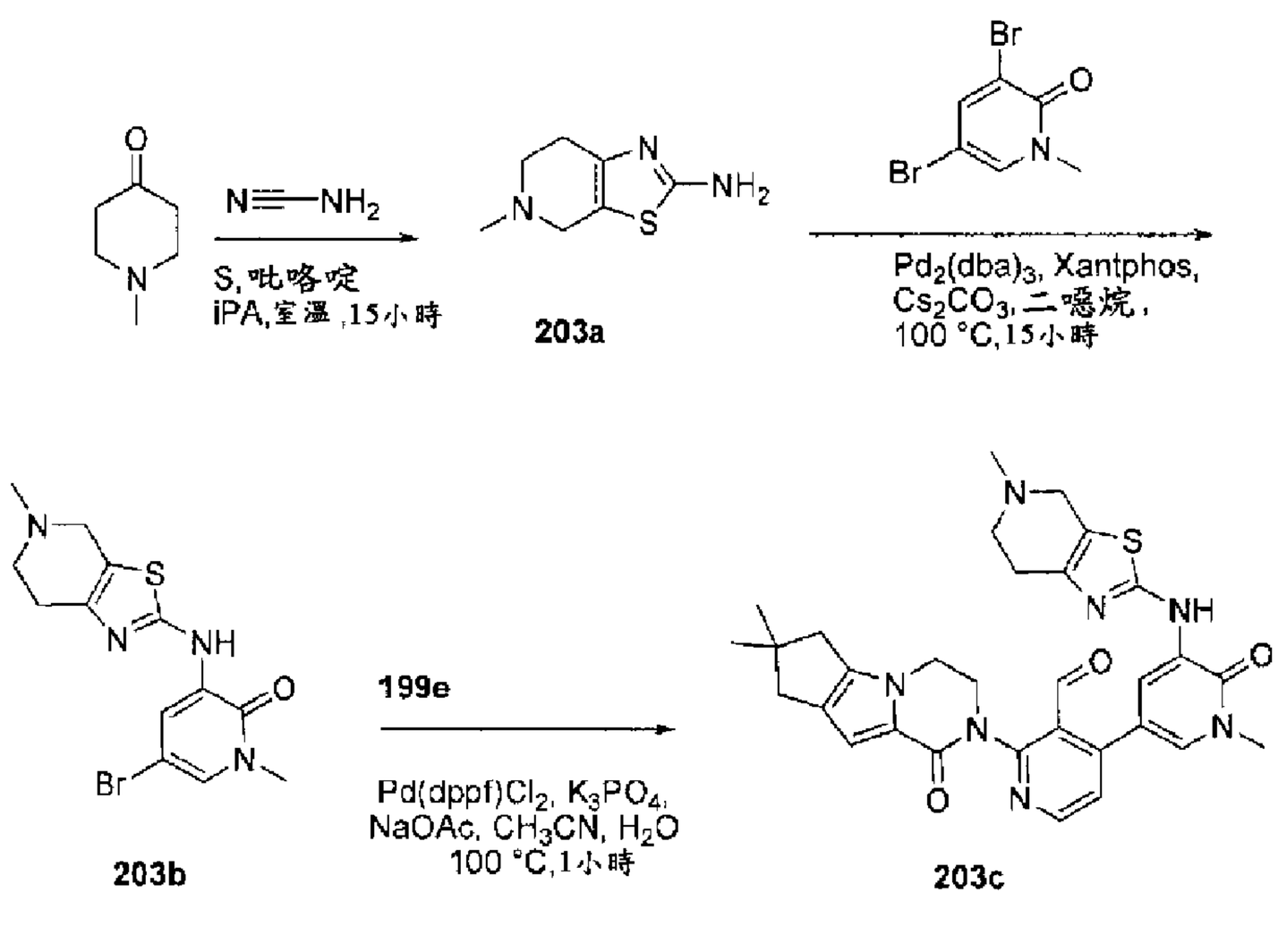
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-(4-側氧基-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-3(4H)-基)菸鹼醛**192c** (200 mg，0.60 mmol)、1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (230 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(100 mg，1.2 mmol)、K_3PO_4 (320 mg，1.2 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (50 mg，0.060 mmol)、乙腈(25 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱3小時。反應物冷卻至室溫且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**202a** (205 mg，62%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 552.3。

實例202　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,8,9,10-四氫噠嗪并[4,5-a]吲哚嗪-4-酮**202**

向**202a** (180 mg，0.33 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加

$NaBH_4$ (37 mg，0.99 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時且用水淬滅。其接著在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**202** (120 mg，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 554.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.65 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.34-4.32 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H)。

實例203a　5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-胺**203a**



1-甲基-4-哌啶酮(11.3 g，100 mmol)於2-丙醇(80 mL)中之溶液加熱至50℃。向溶液相繼添加氰胺(4.2 g，100 mmol)於2-丙醇(25 mL)中之溶液及硫粉(3.2 g，100 mmol)。添加催化量之吡咯啶(1.3 mL)後，所得混合物在50℃下攪拌2小時。反應混合物冷卻至室溫且攪拌隔

夜。其接著在冰水浴中冷卻至或低於10℃且在相同溫度下攪拌1小時。沈澱之晶體藉由過濾來收集且用2-丙醇(20 mL)洗滌。濕晶體在真空中乾燥，得到**203a** (10 g，59%)。MS: $[M+H]^+$ 170。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.70 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.61 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

實例203b 5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**203b**

根據關於**191g**所述之程序且以**203a** (4.0 g，23.5 mmol)及3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.0 g，17.8 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**203b** (2.8 g，44%)。MS: $[M+H]^+$ 357。

實例203c 10-[3-(乙醯氧基甲基)-4-[1-甲基-5-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-2-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**203c**

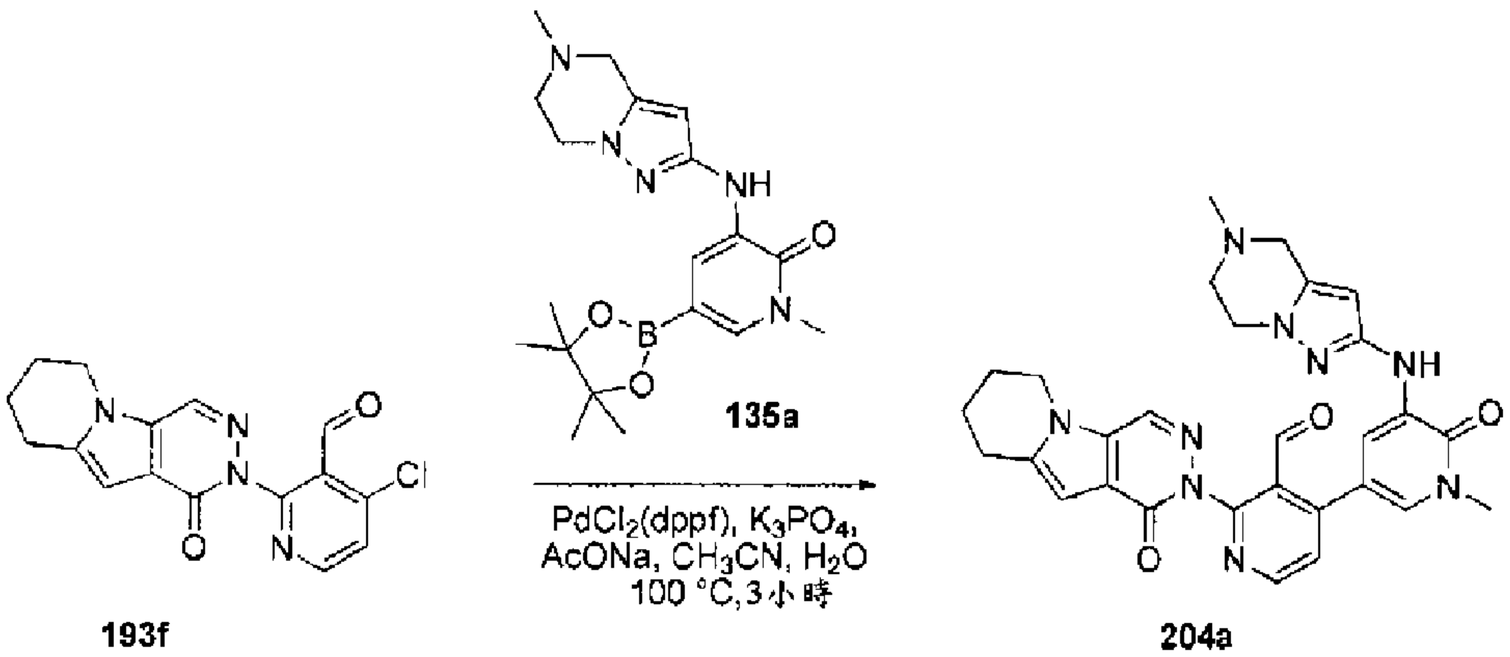
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**203b** (178 mg，0.50 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (200 mg，0.50 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯鈀(II) (21 mg，0.025 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用二氯甲烷(20 mL)及水(10 mL)稀釋。水層分離且用

二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**203c** (135 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 584。

實例203 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**203**

在室溫下向**203c** (140 g，0.22 mmol)於THF/異丙醇/水(5/2/2 mL)中之溶液中添加LiOH (54 mg，2.2 mmol)。反應物攪拌1小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物在減壓下濃縮且用水(3 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**203** (85 mg，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 586。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.52 (bs, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.16 (d, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 4H), 2.58 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 1.28 (s, 6H)。

實例204a 4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**204a**



193f **204a**

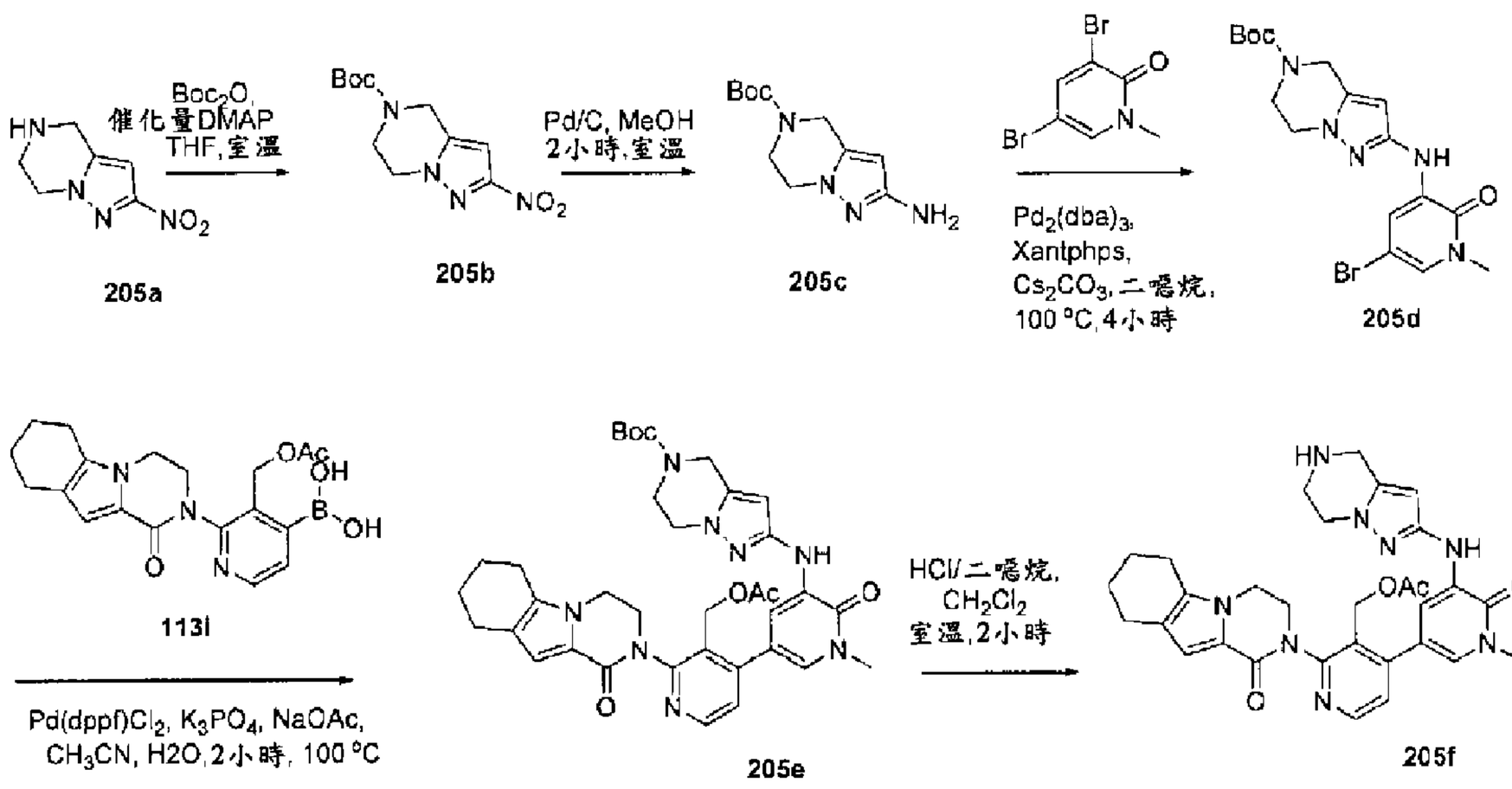
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**193f** (200 mg，0.60 mmol)、1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**135a** (230 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(100 mg，1.2 mmol)、K_3PO_4 (320 mg，1.2 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (50 mg，0.060 mmol)、乙腈(25 mL)及水(1 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，混合物在100℃下加熱3小時。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**204a** (185 mg，55%)。MS-ESI: $[M+H]^+$552.3。

實例204 2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫噠嗪并[4,5-b]吲哚嗪-1-酮**204**

向**204a** (160 mg，0.29 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (33.0 mg，0.87 mmol)。混合物在20℃下攪拌2小時且用水淬滅。其接著在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**204** (120 mg，75%)。MS-ESI: $[M+H]^+$554.3。^1H

NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.27-4.25 (m, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H)。

實例205a　2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**205a**



向裝備有磁性攪拌器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入含1-(2-溴乙基)-5-(溴甲基)-3-硝基-1H-吡唑**125c** (3.0 g，9.64 mmol)之THF (35 mL)及氨水(135 mL，25-28%)。混合物在氮氣下在室溫下攪拌72小時。反應混合物接著在減壓下濃縮且所得殘餘物分配於乙酸乙酯(100 mL)與水(100 mL)之間。水層用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機層用10%碳酸鉀(2×100 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除，且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**205a**

(1.23 g，76%)。MS: $[M+H]^+$ 169。

實例205b　2-硝基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸第三丁酯**205b**

向**205a** (504 mg，3.0 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加$(Boc)_2O$ (785 mg，3.60 mmol)及DMAP (74 mg，0.60 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。接著其過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**205b** (750 mg，80%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 269.3。

實例205c　2-胺基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸第三丁酯**205c**

100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**205b** (0.75 g，2.80 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，280 mg)及甲醇(30 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌2小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**205c** (524 mg，79%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 239.1。

實例205d　2-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸第三丁酯**205d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**205c** (524 mg，2.2 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (201 mg，0.22 mmol)、XantPhos (254 mg，0.44 mmol)、碳酸銫(1434 mg，4.4 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱4小時。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體

狀之**205d** (600 mg，70%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 424.2。

實例205e　2-(5-(3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基)-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸第三丁酯**205e**

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**205d** (213 mg，0.50 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (192 mg，0.50 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg，0.050 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**205e** (280 mg，82%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 683.3。

實例205f　乙酸(4-(1-甲基-6-側氧基-5-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**205f**

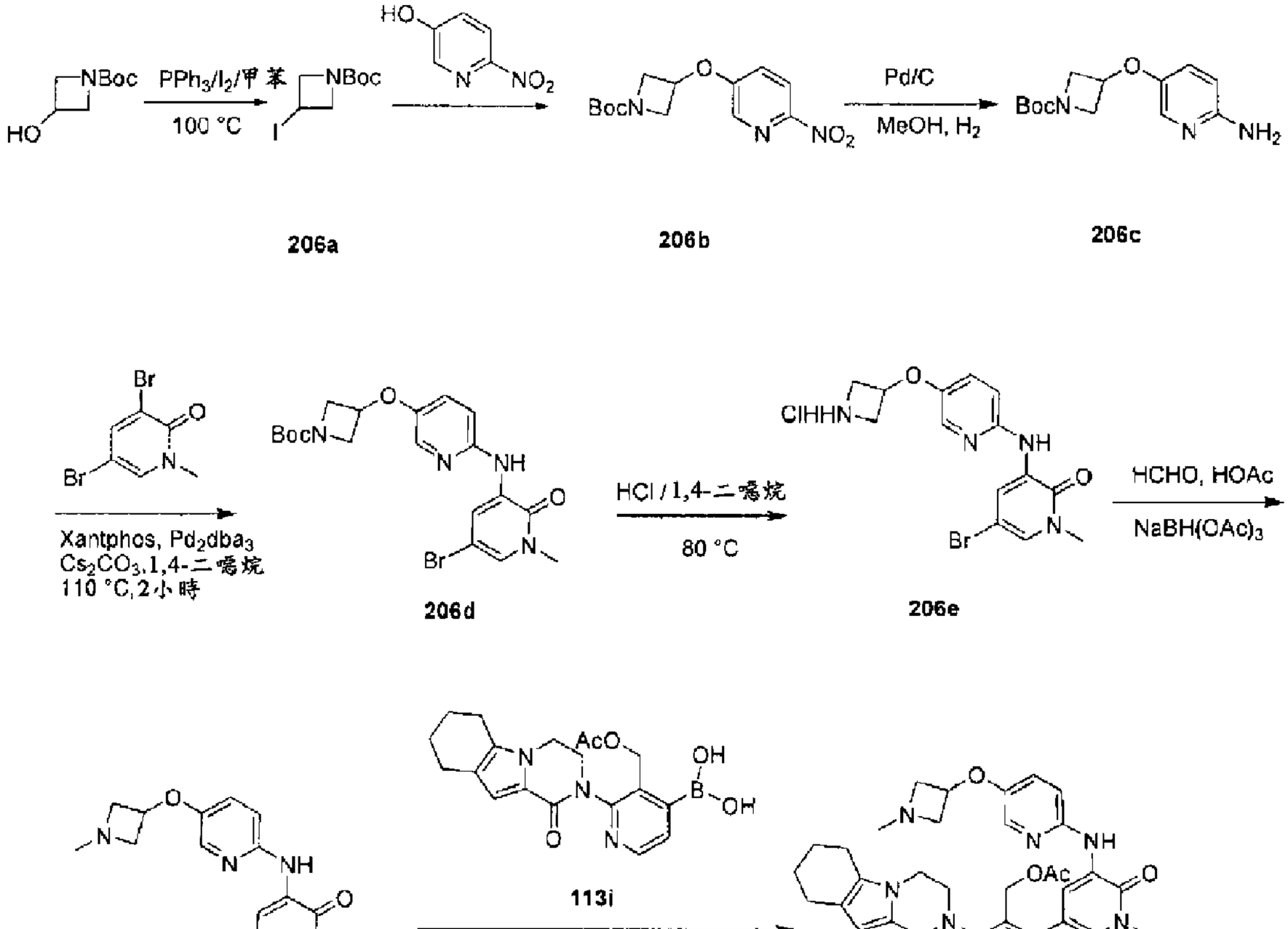
205e (280 mg，0.41 mmol)、4.0 *M* HCl/二噁烷(4 mL)及二氯甲烷(4 mL)之混合物在室溫下攪拌2小時。其接著在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**205f** (165 mg，66%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 583.3。

實例205　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**205**

205f (165 mg，0.28 mmol)及氫氧化鋰(67 mg，2.80 mmol)於異丙

醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且用水(4 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**205** (70 mg，46%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 541.2。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.16-3.99 (m, 6H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 3H)。

實例206a　3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**206a**



3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(3.5 g，0.020 mol)於甲苯(200 mL)中之溶液用咪唑(4.08 g，0.060 mol)、三苯基膦(0.60 g，0.040 mol)及碘(7.62 g，0.030 mol)處理。混合物在100℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且傾倒至飽和$NaHCO_3$溶液(30 mL)中。過量三苯基膦藉由添加碘毀滅，直至碘著色繼續存在於有機層中。混合物用5% Na_2SO_3溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析來純化，得到**206a** (5.31 g，93%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 284。

實例206b　3-(6-硝基吡啶-3-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**206b**

206a (2.24 g，7.9 mmol)、6-硝基吡啶-3-醇(1.0 g，7.2 mmol)及Cs_2CO_3 (2.6 g，7.9 mmol)於DMF (8 mL)中之混合物在密封管中在125℃下加熱隔夜。固體過濾且用乙酸乙酯(2×20 mL)洗滌。合併之濾液在真空中蒸發且殘餘物在逆相Combiflash上純化，得到**206b** (1.25 g，59%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 296。

實例206c　3-(6-胺基吡啶-3-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**206c**

100 mL帕爾氫化瓶用氮氣淨化且饋入**206b** (1.07 g，3.6 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，0.30 g)及甲醇(60 mL)。該瓶抽空，饋入氫氣至25 psi之壓力，且在帕爾氫化裝置上震盪2小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**206c** (0.95 g，99%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 266。

實例206d　3-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)

吡啶-3-基氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**206d**

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**206c** (950 mg，3.6 mmol)、XantPhos (125 mg，0.29 mmol)、Pd_2dba_3 (260 mg，0.29 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.03 g，3.9 mmol)、Cs_2CO_3 (1.8 g，7.2 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。系統抽空且用N_2再填充。其接著在回流下加熱2小時。反應結束後，混合物過濾且用甲醇(100 mL)洗滌。合併之濾液在真空中蒸發且殘餘物在逆相Combiflash上純化，得到**206d** (1.46 g，90%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 451。

實例206e　3-(5-(氮雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽**206e**

206d (1.46 g，3.2 mmol)及HCl/1,4-二噁烷(3.2 mL，4M，12.8 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物在80℃下加熱1小時。混合物接著在減壓下濃縮，得到**206e** (1.24 g，99%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 351。

實例206f　5-溴-1-甲基-3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**206f**

206e (1.24 g，3.2 mmol)、37%甲醛水溶液(15 mL)、乙酸(1 mL)及$NaBH(OAc)_3$ (1.36 g，6.4 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌4小時。溶劑在真空中蒸發且殘餘物用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物在逆相Combiflash上純化，得到**206f** (940 mg，80%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 365。

實例206g　乙酸(4-(1-甲基-5-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**206g**

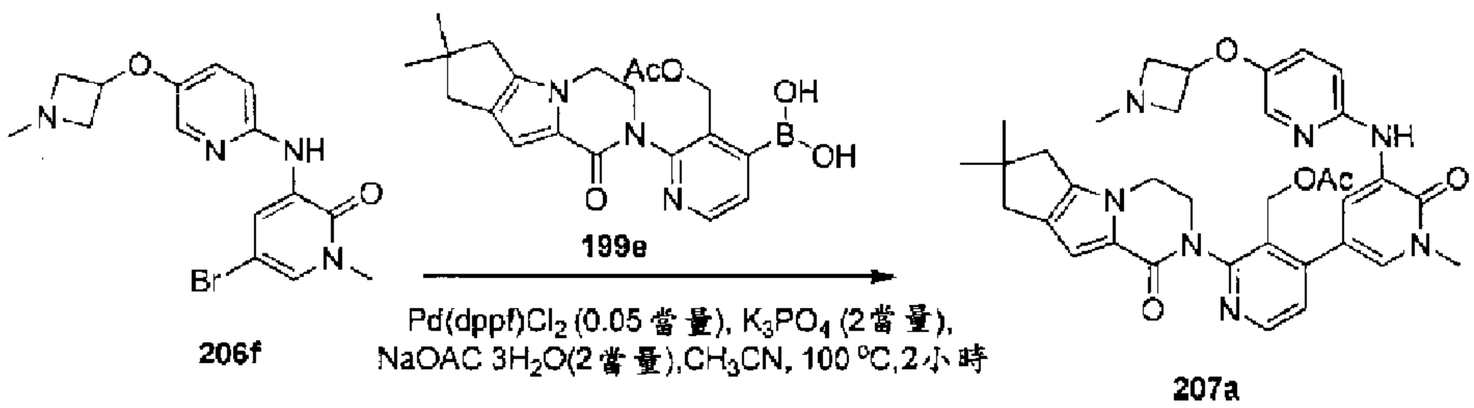
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入含**206f** (108 mg，0.30 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (115 mg，0.30 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg，0.015 mmol)、K_3PO_4 (135 mg，0.60 mmol)、三水合乙酸鈉(90 mg，0.60 mmol)之乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**206g** (90 mg，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 624.2。

實例206　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**206**

206g (93.6 mg，0.15 mmol)及氫氧化鋰(65 mg，1.5 mmol)於THF/異丙醇(5:3, 8 mL)及水(2 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且用水(3 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**206** (35 mg，42%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 582.3。^1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.77 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25-3.24 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.51

(s, 3H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 2H)。

實例207a　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯 **207a**

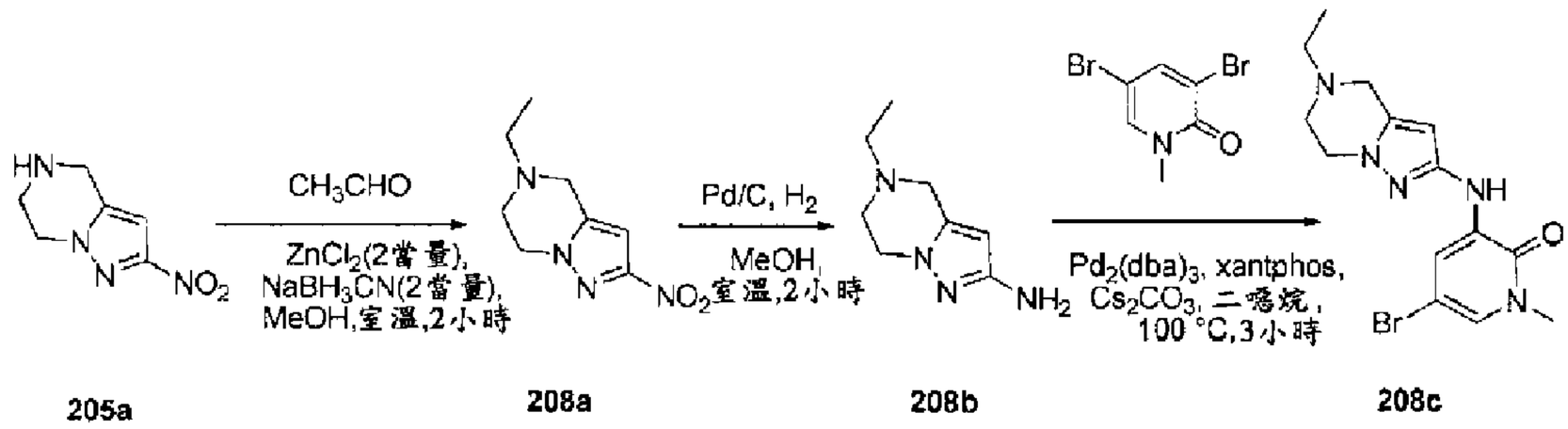


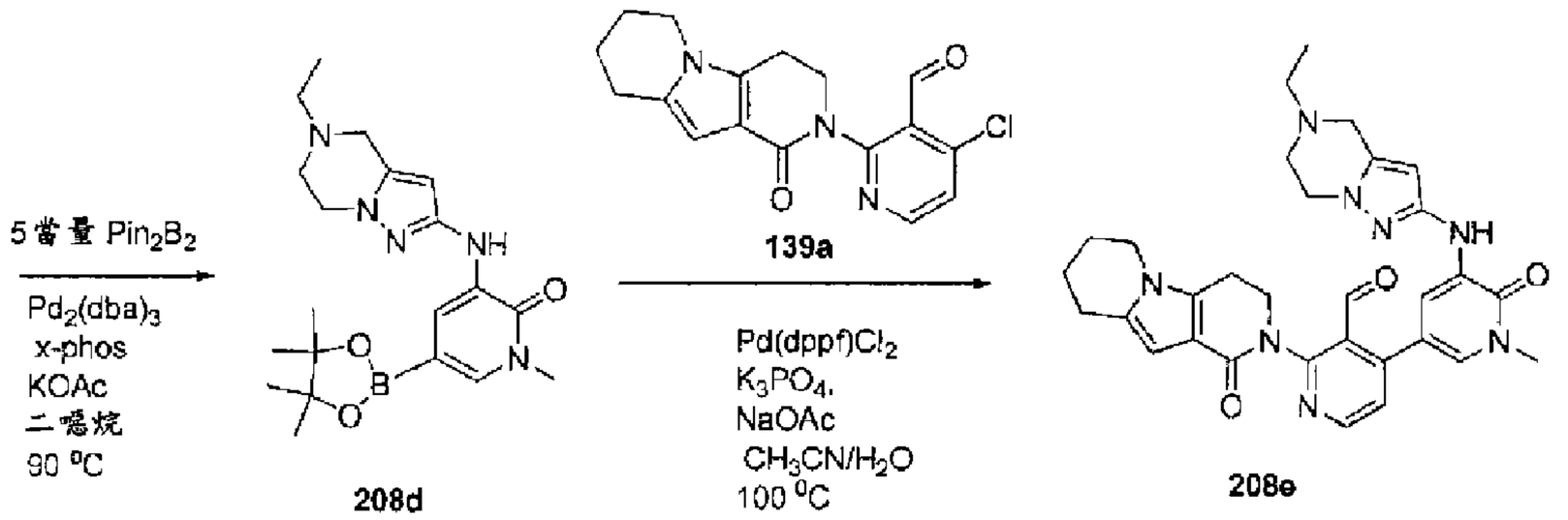
向裝備有回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-吡啶-2(1H)-酮**206f** (108 mg，0.40 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜-三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸 **199e** (240 mg，0.60 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (20 mg，0.02 mmol)、K_3PO_4 (180 mg，0.80 mmol)、三水合乙酸鈉(120 mg，0.80 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃褐色固體狀之**207a** (100 mg，45%)。LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 638.4。

實例207　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)氧基-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**207**

207a (90 mg，0.15 mmol)及氫氧化鋰(65 mg，1.5 mmol)於THF/異丙醇(5:3，8 mL)及水(2 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在減壓下蒸發且用水(4 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**207** (30 mg，38%)。LCMS: $[M+H]^+$ 596.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.77 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 3.88-3.87 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.17-3.16 (m, 2H), 2.58 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例208a　5-乙基-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**208a**





向裝備有磁性攪拌器之150 mL單頸圓底燒瓶饋入甲醇(60 mL)、2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**205a** (1.5 g，8.9 mmol)、$ZnCl_2$

(2.43 g，17.8 mmol)、乙醛(784 mg，17.8 mmol)及$NaBH_3CN$ (1.12 g，17.8 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色油狀之**208a** (1.4 g，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 197。

實例208b　5-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**208b**

50 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**208a** (1.4 g，7.1 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，208 mg)、甲醇(30 mL)及氫氣。混合物在氫氣氛圍下在室溫下攪拌2小時。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之**208b** (1.0 g，84%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 167。

實例208c　5-溴-3-(5-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**208c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**208b** (1.0 g，6.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.6 g，6.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (274 mg，0.30 mmol)、XantPhos (347 mg，0.60 mmol)、碳酸銫(3.9 g，12.0 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下攪拌3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**208c** (630 mg，29%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 352。

實例208d　3-(5-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**208d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入

1,4-二噁烷(20 mL)、**208c** (350 mg. 0.99 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.31 g，4.99 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (45 mg，0.050 mmol)、X-phos (58 mg，0.10 mmol)及乙酸鉀(291 mg，2.97 mmol)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在90℃下加熱3小時。接著其過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物用石油醚洗滌，得到呈褐色固體狀之**208d** (120 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 400.2。

實例208e　4-(5-(5-乙基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫-吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**208e**

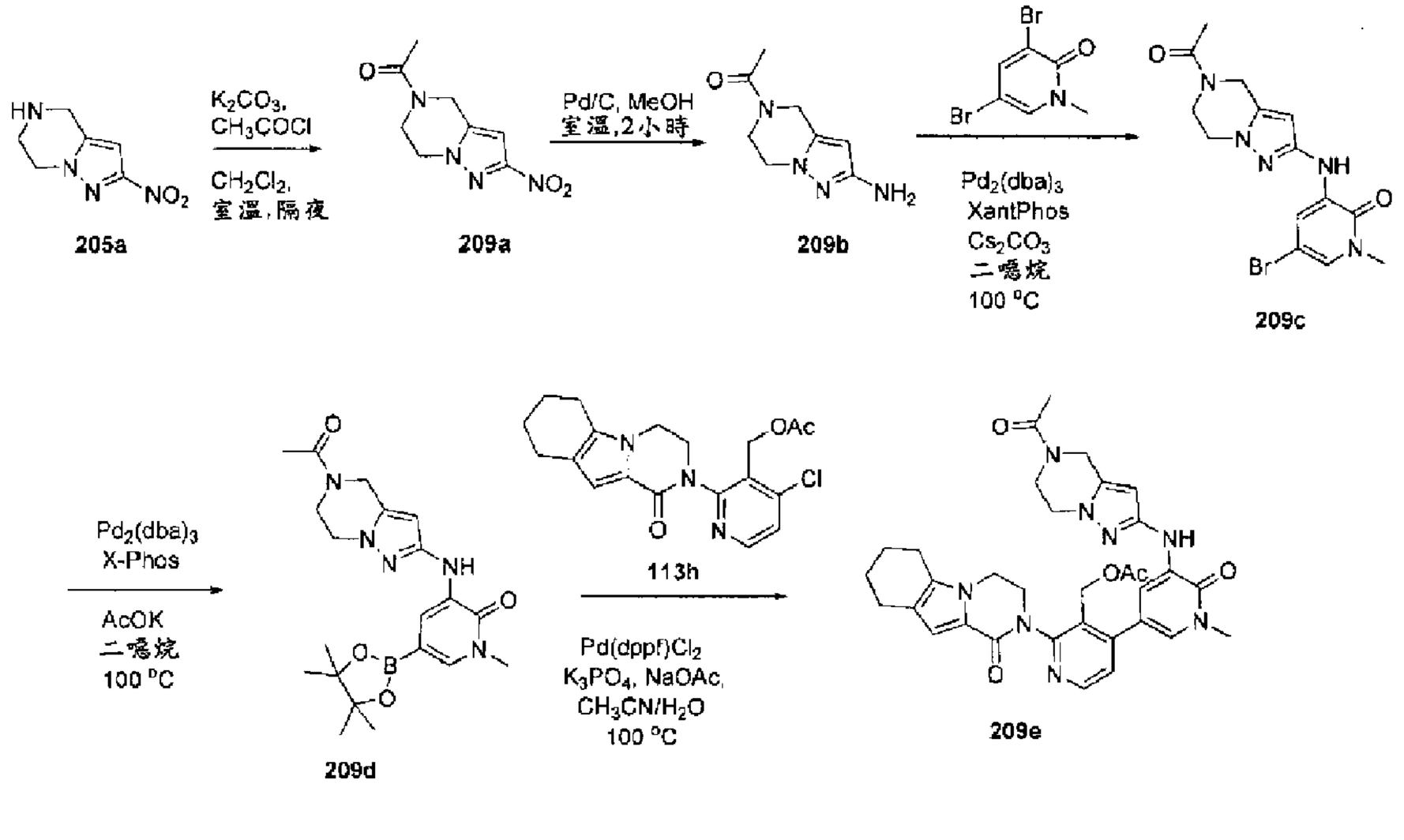
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**208d** (120 mg，0.30 mmol)、4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139a** (99 mg，0.30 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (13 mg，0.015 mmol)、K_3PO_4 (127 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(49 mg，0.60 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**208e** (95 mg，56%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 567.2。

實例208　2-[4-[5-[(5-乙基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**208**

向0℃下**208e** (95 mg，0.16 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物添加硼氫化鈉(19 mg，0.50 mmol)。反應混合物攪拌30分鐘且用水(2.0

mL)淬滅。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**208** (8 mg，9%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 569.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, 7.70 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.93-4.96 (m, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.69-3.68 (m, 重疊, 5H), 3.06-2.90 (m, 4H), 2.81 (d, *J*=3.0 Hz, 2H), 2.66 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.20 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

實例209a 1-(2-硝基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)乙酮 **209a**



向2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**205a** (672 mg，4.0 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加乙醯氯(936 mg，12.0 mmol)及K_2CO_3 (1104 mg，8.0 mmol)。混合物攪拌隔夜。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲

醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**209a** (500 mg，60%)。MS: $[M+H]^+$ 211.2。

實例209b 1-(2-胺基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)乙酮**209b**

50 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**209a** (492 mg，2.34 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，234 mg)及甲醇(20 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌2小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**209b** (380 mg，80%)。MS: $[M+H]^+$ 181.1。

實例209c 3-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**209c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(481 mg，1.8 mmol)、**209b** (270 mg，1.5 mmol)、1,4-二噁烷(20 mL)、$Pd_2(dba)_3$ (137 mg，0.15 mmol)、XantPhos (173 mg，0.30 mmol)及碳酸銫(978 mg，3.0 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱6小時。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**209c** (540 mg，89%)。MS: $[M+H]^+$ 368.0。

實例209d 3-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**209d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**209c** (365 mg，1.0 mmol)、Pin_2B_2 (1.26 g，5.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (91

mg，0.10 mmol)、X-phos (92 mg，0.20 mmol)、AcOK (294 mg，3.0 mmol)及二噁烷(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在60℃下加熱16小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**209d** (330 mg，80%)。MS: $[M+H]^+$ 414.2。

實例209e　乙酸(4-(5-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**209e**

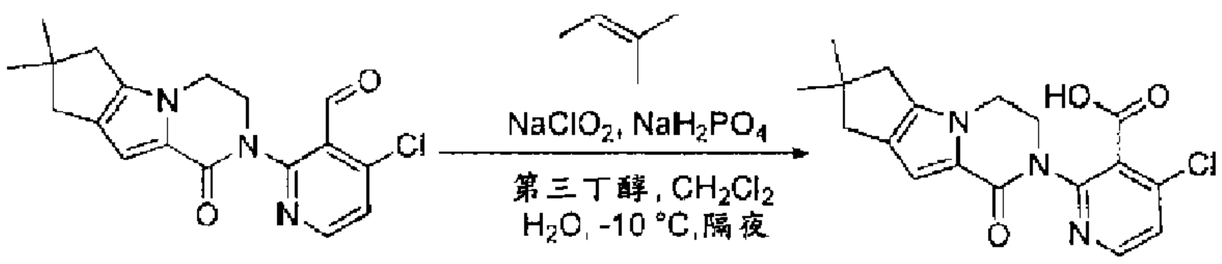
向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**209d** (185 mg，0.50 mmol)、乙酸(4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并-[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**113h** (192 mg，0.50 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg，0.050 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol,)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**209e** (150 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 625.4。

實例209　2-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**209**

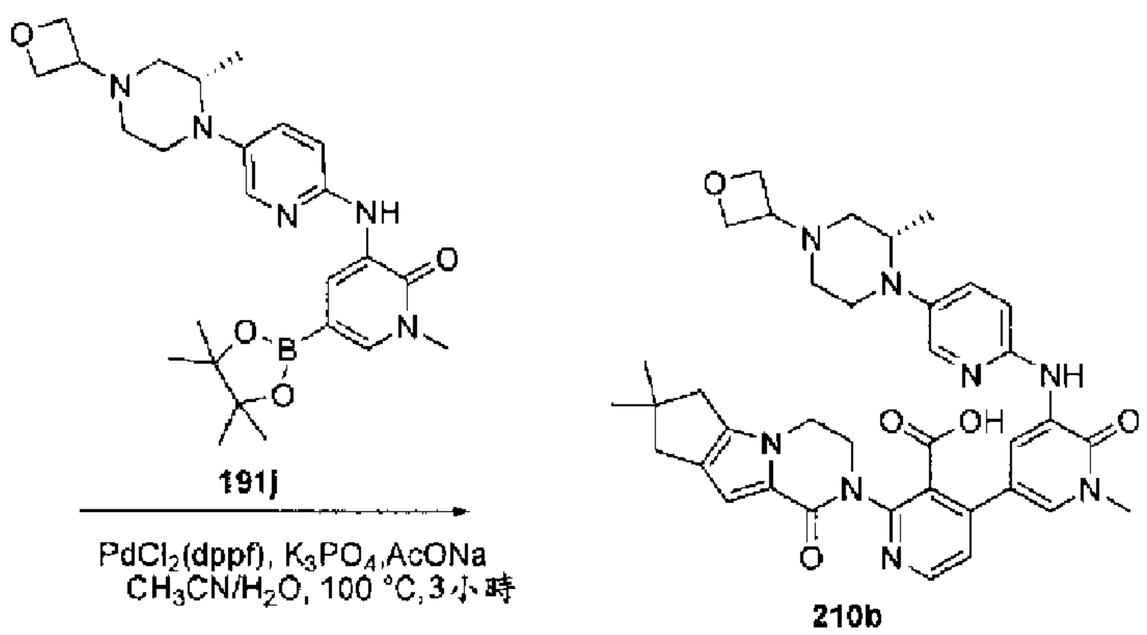
209e (150 mg，0.24 mmol)及氫氧化鋰(58 mg，2.4 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且用水(4 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型

HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**209** (75 mg，53%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 583.3。^1H NMR (500 MHz, T=80℃, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.34 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 3H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 3H), 3.99-3.86 (m, 重疊, 5H), 3.58 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H)。

實例210a 4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環-[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲酸**210a**



108a **210a**



向4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (500 mg，1.46 mmol)、第三丁醇(20 mL)及二氯甲烷(5 mL)之混合物添加2-甲基-2-丁烯(3066 mg，43.8 mmol)。$NaClO_2$ (263 mg，2.92 mmol)及$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ (683

mg，4.38 mmol)之水溶液(8 mL)在-10℃下逐滴添加且反應混合物在-10℃下攪拌隔夜。其在減壓下濃縮且殘餘物用乙酸乙酯(4×20 mL)萃取。合併之有機萃取物經$MgSO_4$乾燥且濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**210a** (315 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 360.1。

實例210b　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(*2S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸**210b**

向裝備有回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入**210a** (400 mg，1.1 mmol)、(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咗-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191j** (536 mg，1.1 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (81 mg，0.11 mmol)、K_3PO_4 (466 mg，2.2 mmol)、乙酸鈉(216 mg，2.2 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.2 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**210b** (306 mg，41%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 679.3。

實例210　2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]吡啶-3-甲醯胺**210**

向25 mL圓底燒瓶饋入**210b** (300 mg，0.44 mmol)、三乙胺(1

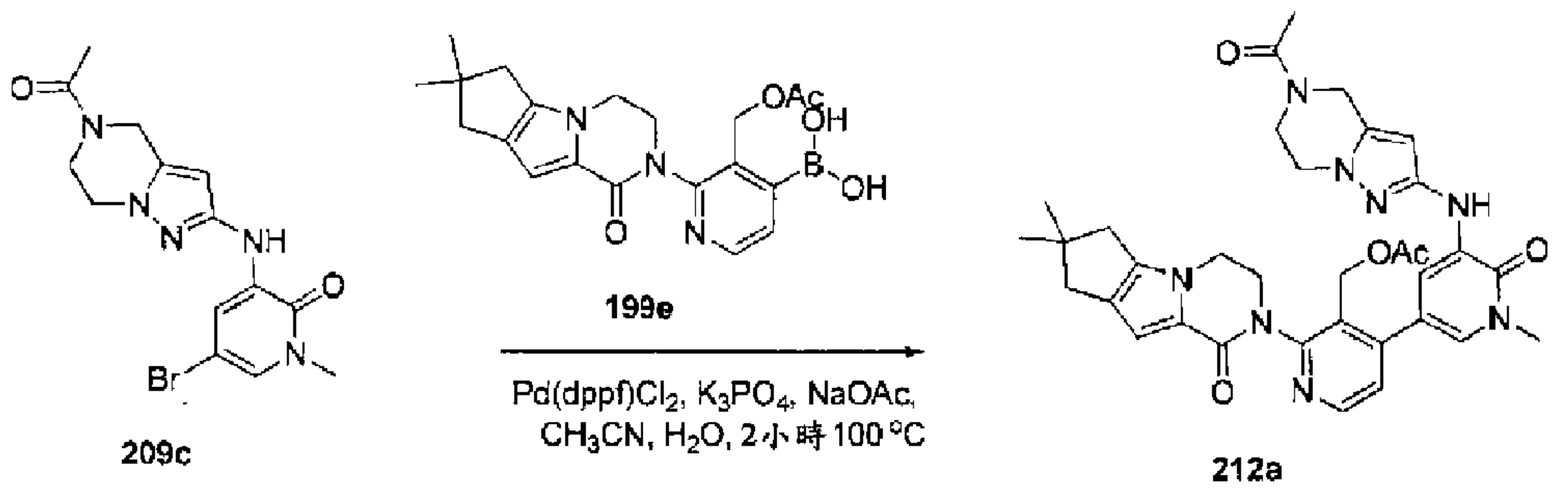
mL)、DMAP (5 mg，0.040 mmol)、HATU (250 mg，0.66 mmol)及DMF (10 mL)。混合物在室溫下攪拌0.5小時。接著37%氨水(15 mL)緩慢添加且反應物在室溫下再攪拌2.5小時。混合物用20 mL水處理且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**210** (98 mg，33%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 678.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.47 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.12-4.11 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.93 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例211　2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-N-甲基-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]吡啶-3-甲醯胺**211**

向圓底燒瓶饋入2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲酸**210b** (300 mg，0.44 mmol)、三乙胺(1 mL)、DMAP (5 mg，0.040 mmol)、HATU (250 mg，0.66 mmol)及DMF (10 mL)。混合物在室溫下攪拌0.5小時。接著CH_3NH_2 (27 mg，0.88 mmol)緩慢

添加且反應物在室溫下再攪拌2.5小時。混合物用水(20 mL)處理且用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合併之有機萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**211** (106 mg，35%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 692.5。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.86 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.58-4.56 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.66-3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 重疊, 4H), 2.37-2.36 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.93 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

實例212a 乙酸{4-[5-({5-乙醯基-4H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基吡啶-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]-十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基}甲酯**212a**



向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入3-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**209c** (185 mg，0.50 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e**

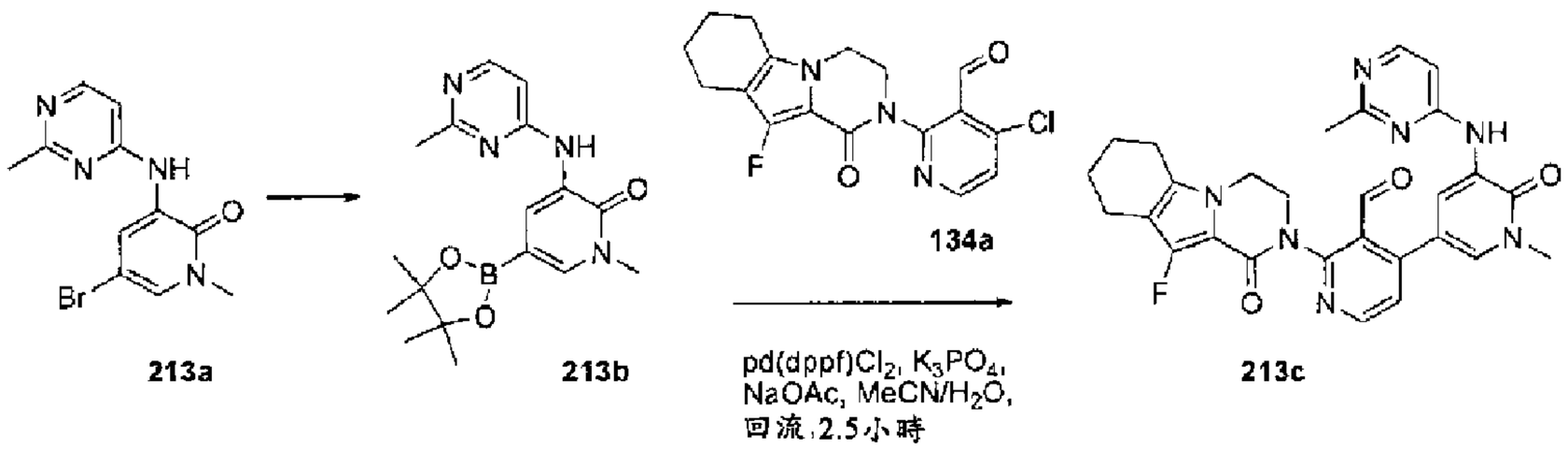
(200 mg，0.50 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg，0.050 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**212a** (180 mg，56%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 639.3。

實例212　3-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**212**

212a (180 mg，0.28 mmol)及氫氧化鋰(67 mg，2.8 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且用水(4 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**212** (70 mg，42%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 597.3。^1H NMR (500 MHz, T=80℃, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.66 (bs, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 3H), 4.00-3.99 (m, 3H), 3.92-3.88 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)。

實例213a　5-溴-1-甲基-3-(2-甲基嘧啶-4-基胺基)吡啶-2(1H)-酮

213a



根據實例196中所述之程序，2-甲基嘧啶-4-胺(2.0 g，18.3 mmol)與3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(9.6 g，36 mmol)反應，得到呈黃色固體狀之**213a** (2.3 g，43.4%)。MS: $[M+H]^+$ 295。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

實例213b 1-甲基-3-(2-甲基嘧啶-4-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**213b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入雙(頻哪醇根基)二硼(689 mg，2.61 mmol)、1,4-二噁烷(30 mL)、**213a** (307 mg，1.04 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (47 mg，0.050 mmol)、X-phos (48 mg，0.10 mmol)及乙酸鉀(305 mg，3.12 mmol)。混合物在65℃下加熱6小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發，得到呈褐色固體狀之**213b** (300 mg，84%)。MS: $[M+H]^+$ 342.2。

實例213c 2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**213c**

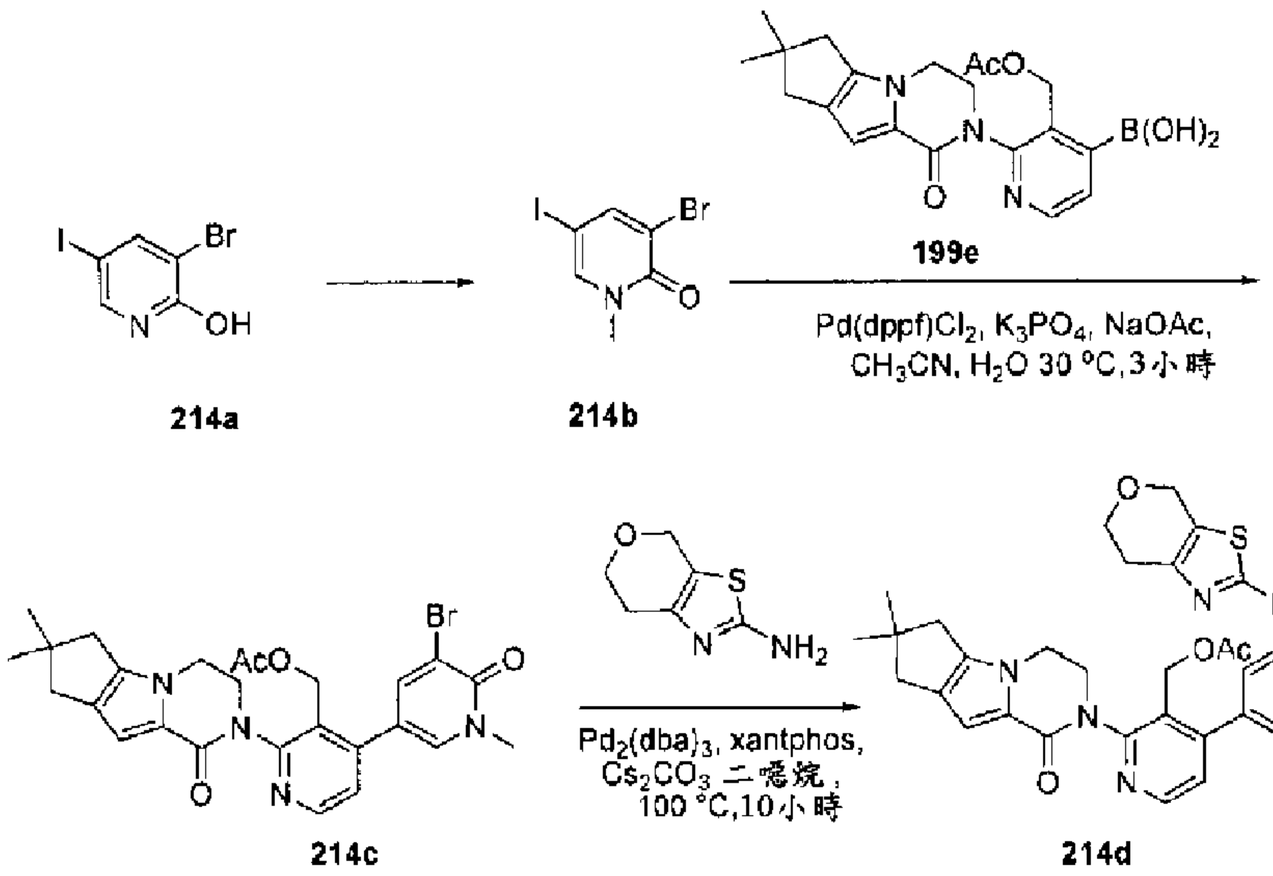
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (150 mg，0.43 mmol)、**213b** (147 mg 0.43 mmol)、

$Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg，0.043 mmol)、乙酸鈉(71 mg，0.86 mmol)、K_3PO_4 (182 mg，0.86 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(15 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2.5小時。冷卻至室溫後，反應物過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**213c** (130 mg，57%)。MS-ESI: [M+H]+ 528.2。

實例213　10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**213**

向0℃下**213c** (120 mg，0.23 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(26 mg，0.69 mmol)。反應混合物攪拌20分鐘且用水(10 mL)淬滅。其接著用二氯甲烷(3×20 mL)萃取且合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**213** (62 mg，44%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 530.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.93 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.96 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.57-4.45 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.42 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H)。

實例214a　3-溴-5-碘吡啶-2-醇**214a**



向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入乙腈(50 mL)、三氟乙酸(10 mL)、3-溴吡啶-2-醇(4.0 g，11.56 mmol)及N-碘代丁二醯亞胺(5.2 g，11.56 mmol)。混合物在室溫下攪拌15小時。混合物用水(100 mL)稀釋且所得白色固體藉由過濾來收集，得到呈白色固體狀之**214a** (6.6 g，96%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 300。

實例214b　3-溴-5-碘-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**214b**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入DMF (50 mL)、**214a** (6.0 g，20.0 mmol)、碘甲烷(4.26 g，30.0 mmol)及K_2CO_3 (5.52 g，40.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時且用水(200 mL)稀釋。所得白色固體藉由過濾來收集，得到呈白色固體狀之**214b** (5.97 g，95%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 314。

實例214c　乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**214c**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**214b** (1.57 g，5.0 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜

三環[6.4.0.0^{2,6}]-十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (1.98 g，5.0 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (205 mg，0.25 mmol)、K_3PO_4 (2.12 g，10.0 mmol)、乙酸鈉(820 mg，10.0 mmol)、乙腈(45 mL)及水(1 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在30℃下攪拌3小時。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**214c** (580 mg，22%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 539.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例214d　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-6-側氧基-5-({4H,6H,7H-哌喃并[4,3-d][1,3]噻唑-2-基}胺基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯**214d**

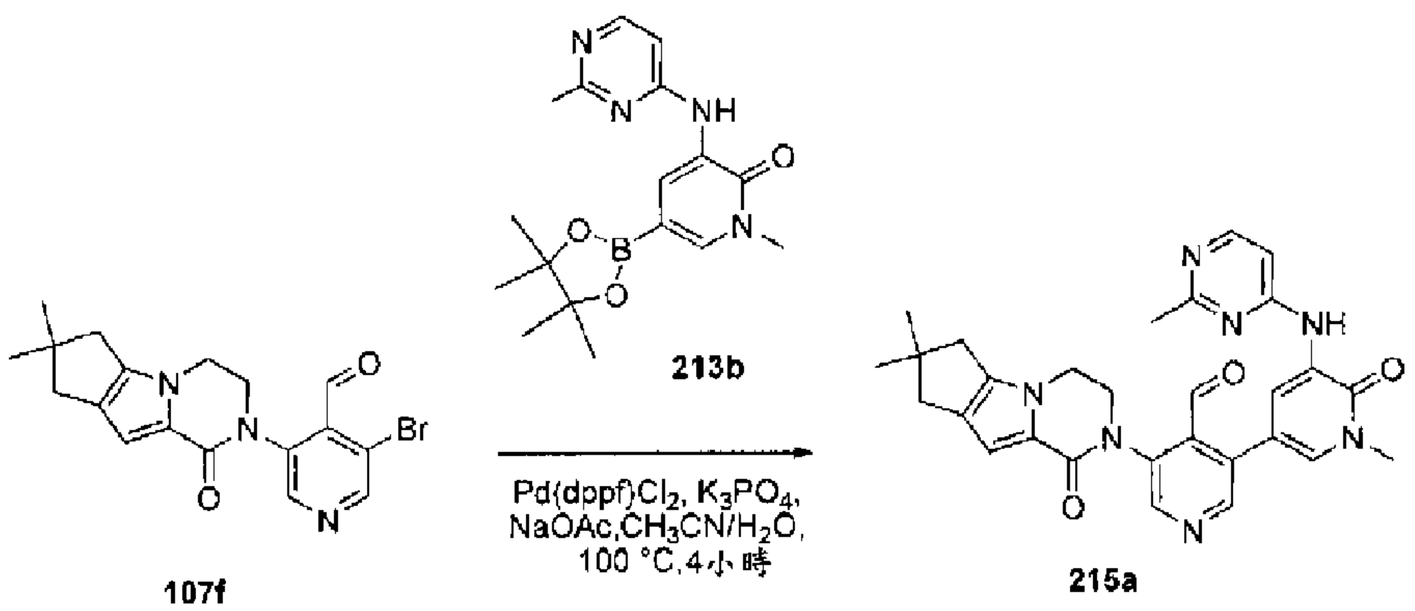
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(10 mL)、**214c**(150 mg，0.28 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (27 mg，0.030 mmol)、XantPhos (35 mg，0.060 mmol)及碳酸銫(183 mg，0.56 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱10小時。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**214d** (89 mg，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 615.2

實例214　3-[4-[5-(6,7-二氫-4H-哌喃并[4,3-d]噻唑-2-基胺基)-

1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**214**

214d (89 mg，0.14 mmol)、氫氧化鋰(35 mg，1.45 mmol)及水/THF/異丙醇(3 mL/5 mL/5 mL)之混合物在30℃下攪拌2小時。反應混合物接著在減壓下濃縮且殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**214** (45 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 573.2。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 3H), 3.89-3.87 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 4H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例215a 3-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-5-{1-甲基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-4-甲醛**215a**



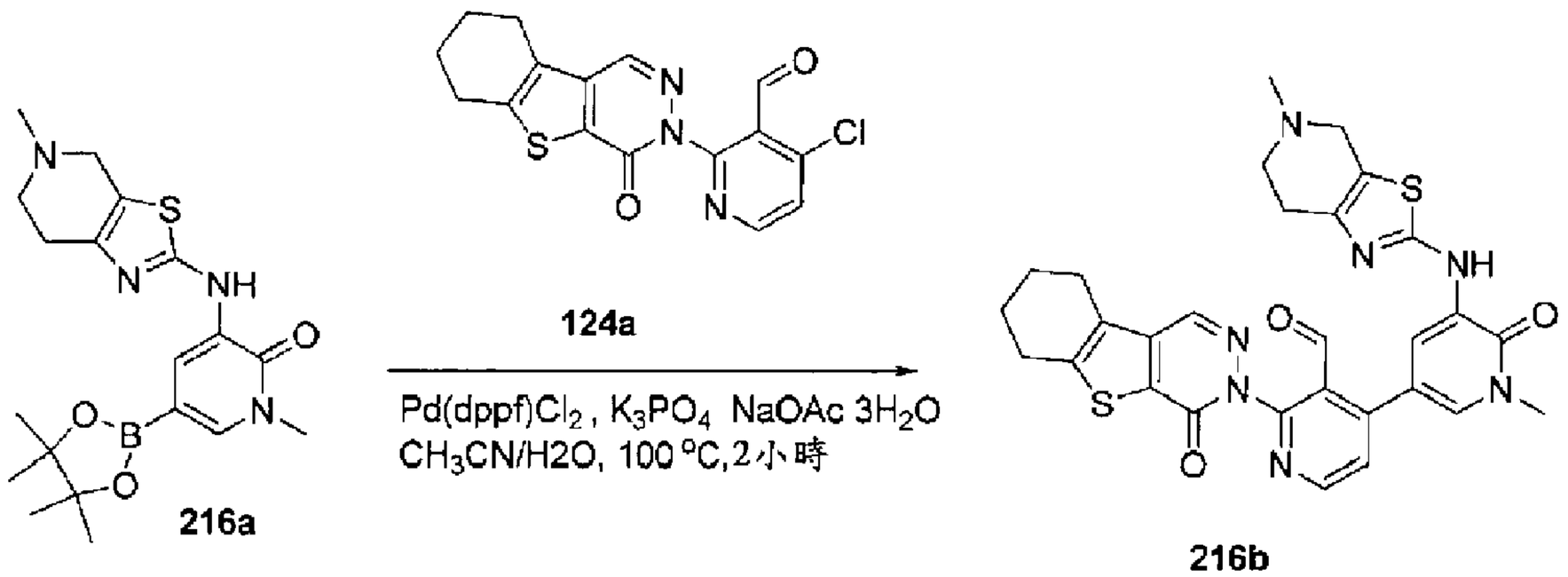
向密封管饋入3-溴-5-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環-[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-吡啶-4-甲醛**107f** (210 mg，0.54

mmol)、1-甲基-3-(嘧啶-4-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2-酮**213b** (177 mg，0.54 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (42 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (210 mg，1.0 mmol)及乙酸鈉(85 mg，1.0 mmol)、乙腈(8 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱4小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**215a** (150 mg，53%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 524.2。

實例215　3-[4-(羥基甲基)-5-[1-甲基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-3-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**215**

215a (150 mg，0.28 mmol)及$NaBH_4$ (20 mg，0.50 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物在25℃下攪拌0.2小時。混合物藉由水(5 mL)淬滅且在真空中蒸發。殘餘物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**215** (80 mg，53%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 526.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.13 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H) , 5.19-5.18 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 3H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)。

實例216a　1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**216a**



5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**203b** (997 mg，2.8 mmol)溶解於二噁烷(50 mL)中，接著添加雙(頻哪醇根基)二硼(3.0 g，12.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (128 mg，0.14mmol)、X-phos (134 mg，0.28 mmol)及乙酸鉀(823 mg，8.4 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱2小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在壓力下濃縮且殘餘物用石油醚(2×10 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**216a** (968 mg，86%)，其未經進一步純化即用於下一步中。**MS-ESI:** $[M+H]^+$ 403.2。

實例216b 4-[1-甲基-5-({5-甲基-4H,6H,7H-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**216b**

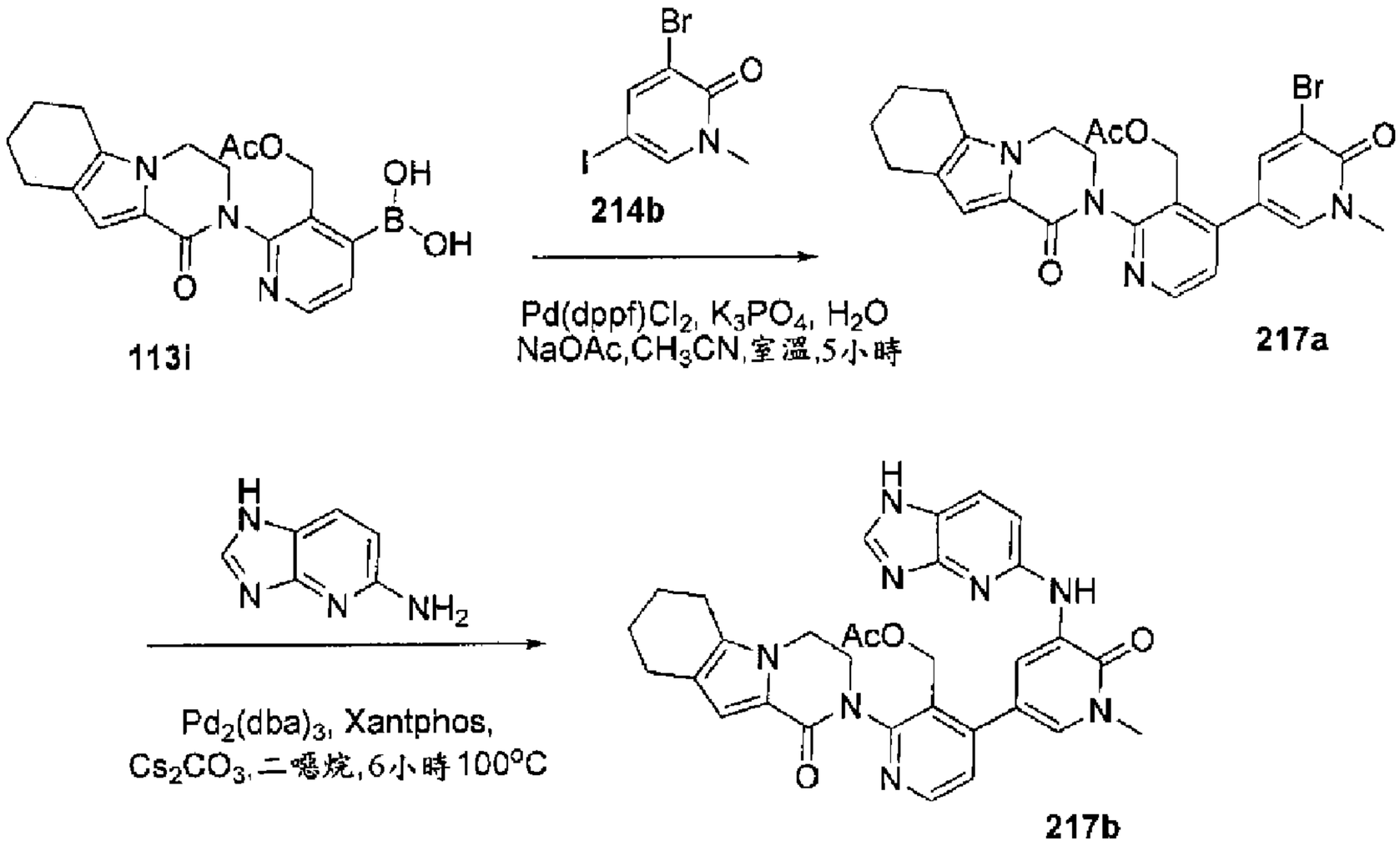
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之圓底燒瓶饋入4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (138 mg，0.40 mmol)、**216a** (240 mg，0.60 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (20 mg，0.020 mmol)、K_3PO_4 (180 mg，0.80 mmol)、三水合乙酸鈉(120 mg，0.80 mmol)、水(6滴)及乙腈(15 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。接著，其冷卻至室溫

且過濾。濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**216b** (100 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 586.2。

實例216 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**216**

向**216b** (100 mg，0.15 mmol)於甲醇(6 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (18 mg，0.45 mmol)。反應混合物在30℃下攪拌1小時且用鹽水(10 mL)淬滅。其接著在減壓下蒸發。殘餘物用二氯甲烷(2×20 mL)萃取且合併之有機層在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**216** (40 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 588.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 4H)。

實例217a 乙酸(4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**217a**



向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (766 mg，2.0 mmol)、3-溴-5-碘-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**214b** (626 mg，2.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (164 mg，0.20 mmol)、乙酸鈉(328 mg，4.0 mmol)、K_3PO_4 (848 mg，4.0 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在室溫下攪拌5小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**217a** (700 mg，67%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 525.2。

實例217b 乙酸(4-(5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**217b**

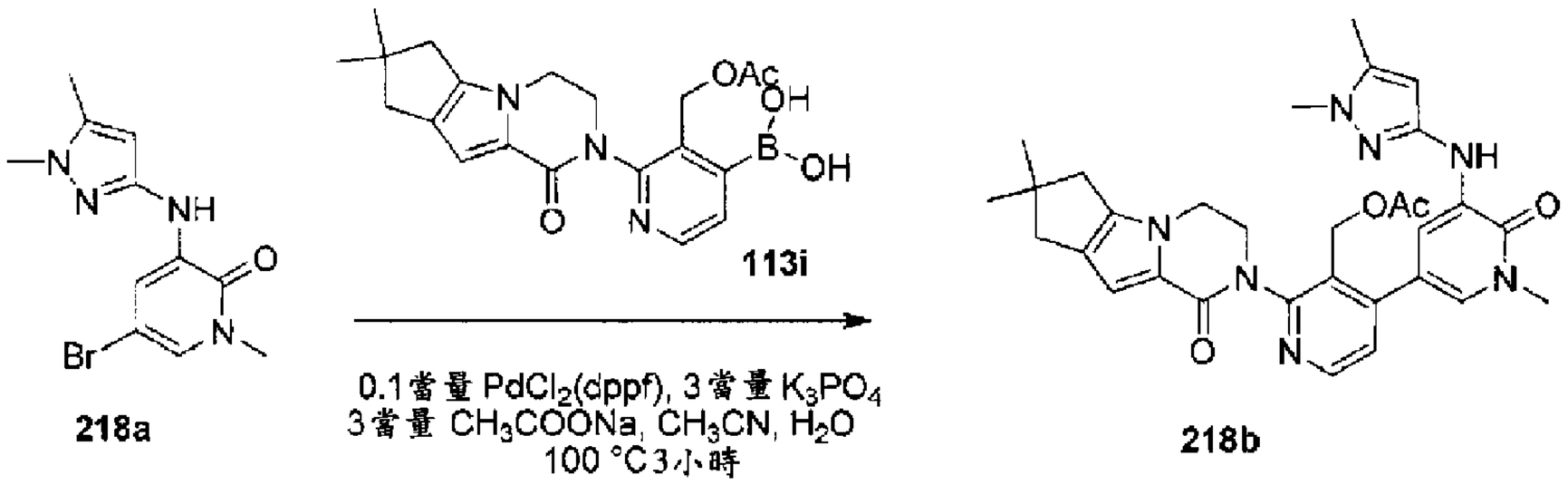
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**217a** (158 mg，0.30 mmol)、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-胺(80 mg，0.60 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (27 mg，0.030 mmol)、XantPhos (35 mg，0.061

mmol)、碳酸銫(200 mg，0.60 mmol)及1,4-二噁烷(5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下攪拌6小時。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**217b** (40 mg，23%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 579.4

實例217　2-[3-(羥基甲基)-4-[5-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**217**。

217b (40 mg，0.070 mmol)及氫氧化鋰(26 mg，0.70 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用水及乙酸乙酯稀釋。水相分離且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**217** (15 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 537.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.91-8.64 (m, 2H), 8.52 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.19-8.06 (m, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.5-4.40 (m, 2H), 4.26-4.11 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)。

實例218a　5-溴-3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**218a**



5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮(2.8 g，9.9 mmol)於無水DMF (10 mL)中之溶液用60% NaH於礦物油中之分散液(0.51 g，13 mmol)處理，同時在氮氣下攪拌。起泡後，反應物再攪拌30分鐘。此時，反應物用碘甲烷(0.98 g，7.0 mmol)處理，在氮氣下繼續攪拌2小時。緩慢添加水(50 mL)且混合物過濾。濾液用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由急驟管柱層析，用3:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到**218a** (0.70 g，24%)。MS: $[M+H]^+$ 297。

實例218b　乙酸(4-{5-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**218b**

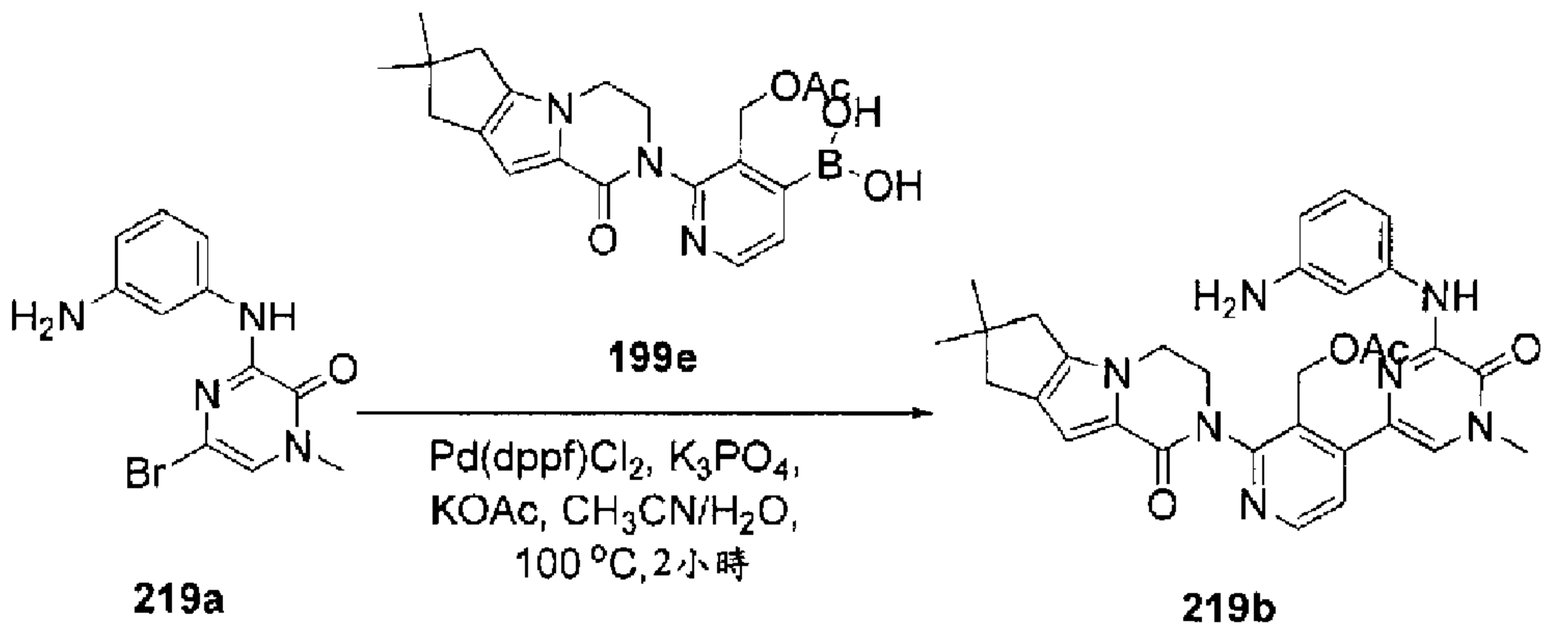
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**218a** (130 mg，0.44 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (175 mg，0.44 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (36 mg，0.044 mmol)、K_3PO_4 (343 mg，1.32 mmol)、乙酸鈉(108 mg，1.32 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/

二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**218b** (103 mg，42%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 570.2。

實例218　3-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**218**

218b (103 mg，0.17 mmol)、氫氧化鋰(42 mg，1.75 mmol)、THF (3 mL)、異丙醇(2 mL)及水(1 mL)之混合物在室溫下攪拌0.5小時。反應混合物在減壓下濃縮且用水(4 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(10 mL×2)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**218** (29 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 528.4。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.02 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.48-4.39 (m, 2 H), 4.24-4.16 (m, 3 H), 3.86-3.84 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 2.62-2.56 (m, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H)。

實例219a　3-(3-胺基苯基胺基)-5-溴-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮**219a**



向3,5-二溴-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(536 mg，2.0 mmol)及苯-1,3-二胺(324 mg，3.0 mmol)於異丙醇(18 mL)中之溶液中添加三乙胺(2.8 mL)。反應混合物在80℃下攪拌隔夜。接著混合物在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之**219a** (480 mg，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 295.0。

實例219b　乙酸(4-{6-[(3-胺基苯基)胺基]-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**219b**

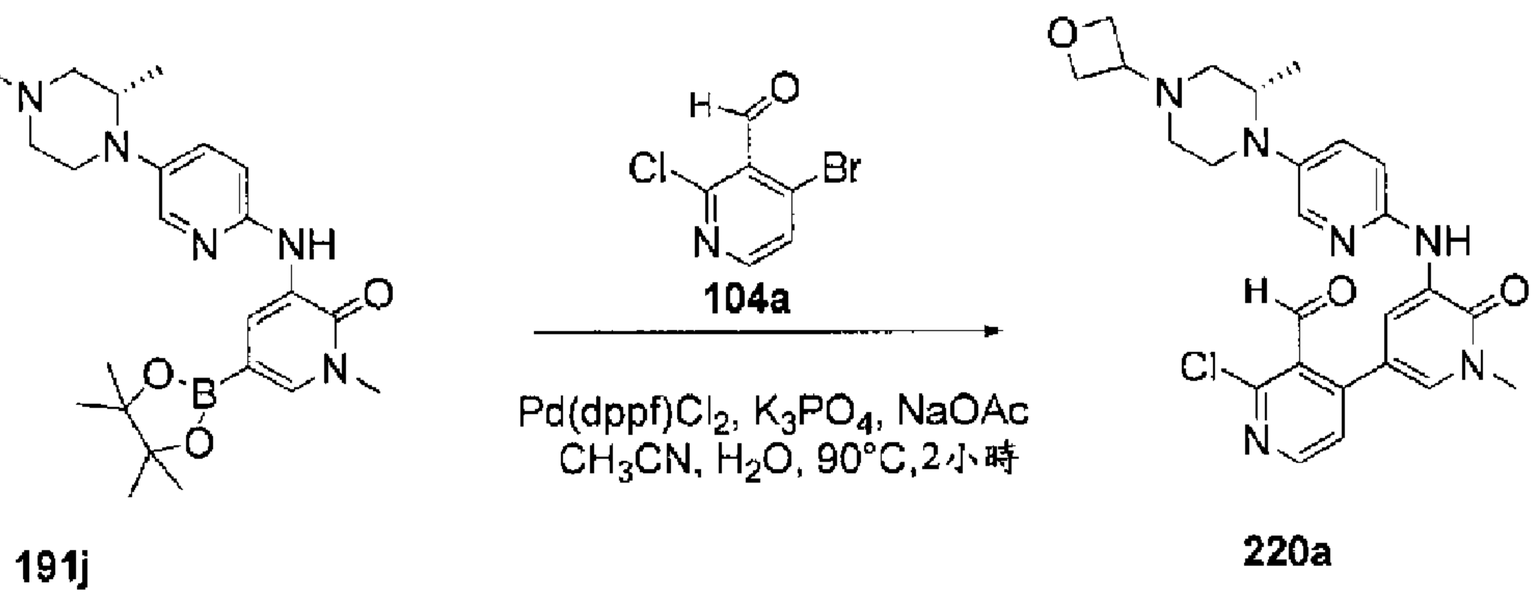
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**219a** (480 mg，1.62 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (1.61 g，4.05 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (134 mg，0.162 mmol)、乙酸鉀(318 mg，3.24 mmol)、K_3PO_4 (706 mg，3.24 mmol)、乙腈(20 mL)及水(8滴)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**219b** (354 mg，38%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 568.3。

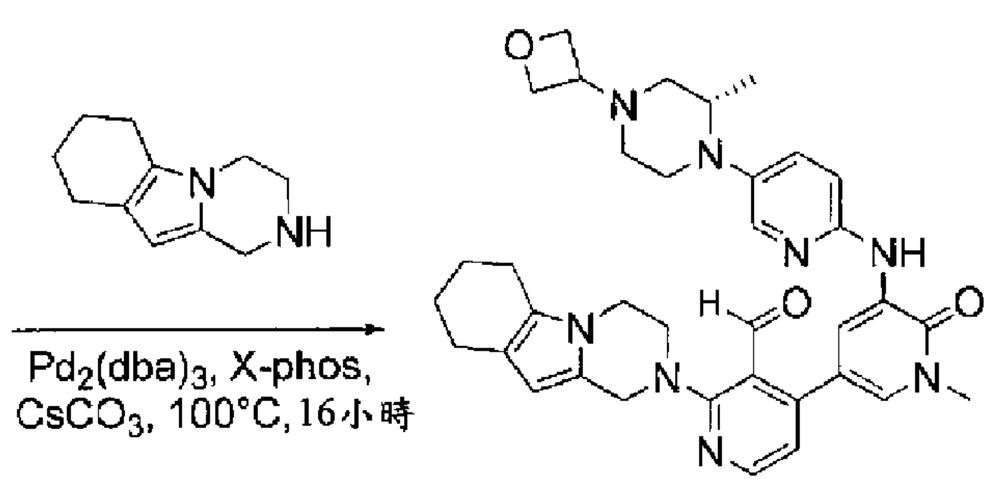
實例219　3-[4-[6-(3-胺基苯胺基)-4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**219**

219b (283.5 mg，0.50 mmol)及單水合氫氧化鋰(630 mg，15.0 mmol)於異丙醇/THF (1:1，8 mL)及水(2 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用水(3 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘

物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**219** (170 mg，79%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 526.4。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H), 6.57(s, 1H), 6.24-6.22 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.84-4.75 (m, 2H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.20-4.19 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

實例220a　(*S*)-2-氯-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**220a**





220b

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191j** (1.5 g，

1.0當量，3.11 mmol)、4-溴-2-氯菸鹼醛**104a** (1.02 g，1.5當量，4.67 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (130 mg，0.05當量，0.16 mmol)、K_3PO_4 (1.32 g，2當量，6.22 mmol)、乙酸鈉(510 mg，2.0當量，6.22 mmol)、乙腈(35 mL)及水(1.0 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/乙醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**220a** (1.1 g，71%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 495.3。

實例220b　(*S*)-2-(3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**220b**

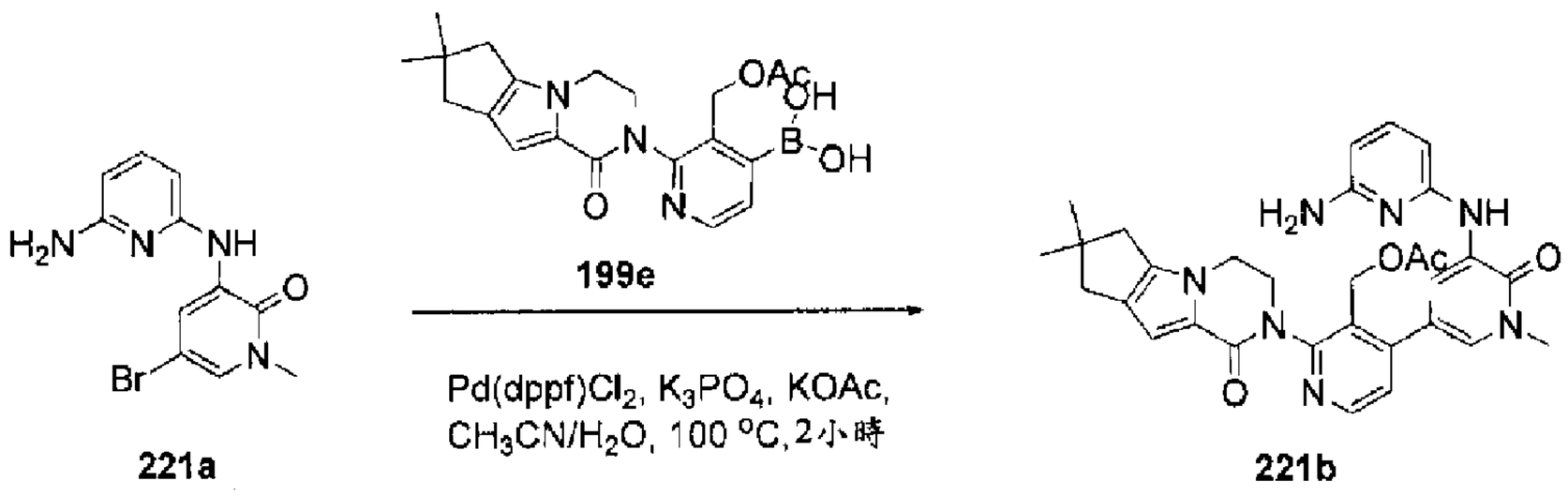
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**220a** (300 mg，1.0當量，0.61 mmol)、1,2,3,4,6,7,8,9-八氫吡嗪并[1,2-a]吲哚(128 mg，1.2當量，0.73 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (55 mg，0.1當量，0.060 mmol)、X-phos (30 mg，0.1當量，0.060 mmol)、Cs_2CO_3 (390 mg，2.0當量，1.22 mmol)及二噁烷(15.0 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱16小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/EtOH溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**220b** (100 mg，26%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 635.3。

實例220　5-[2-(3,4,6,7,8,9-六氫-1H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-2-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-3-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]吡啶-2-酮**220**

向50 mL單頸圓底燒瓶饋入**220b** (100 mg，1.0當量，0.15

mmol)、$NaBH_4$ (30 mg，5.0當量，0.75 mmol)、甲醇(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)。混合物在0℃下攪拌10分鐘且用水(5 mL)淬滅。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到標題化合物(10 mg，10%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 637.5。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.36-5.35 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 6H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 4H), 2.17-2.16 (m, 1H), 1.75-1.74 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例221a 3-[(6-胺基吡啶-2-基)胺基]-5-溴-1-甲基-1,2-二氫吡啶-2-酮**221a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(20 mL)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.06 g，4.0 mmol)、吡啶-2,6-二胺(872 mg，8.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (732 mg，0.80 mmol)、XantPhos (462.4 mg，0.80 mmol)及碳酸銫(2.6 g，8.0

mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱1小時。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**221a** (570 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 295.0。

實例221b　乙酸(4-{5-[(6-胺基吡啶-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**221b**

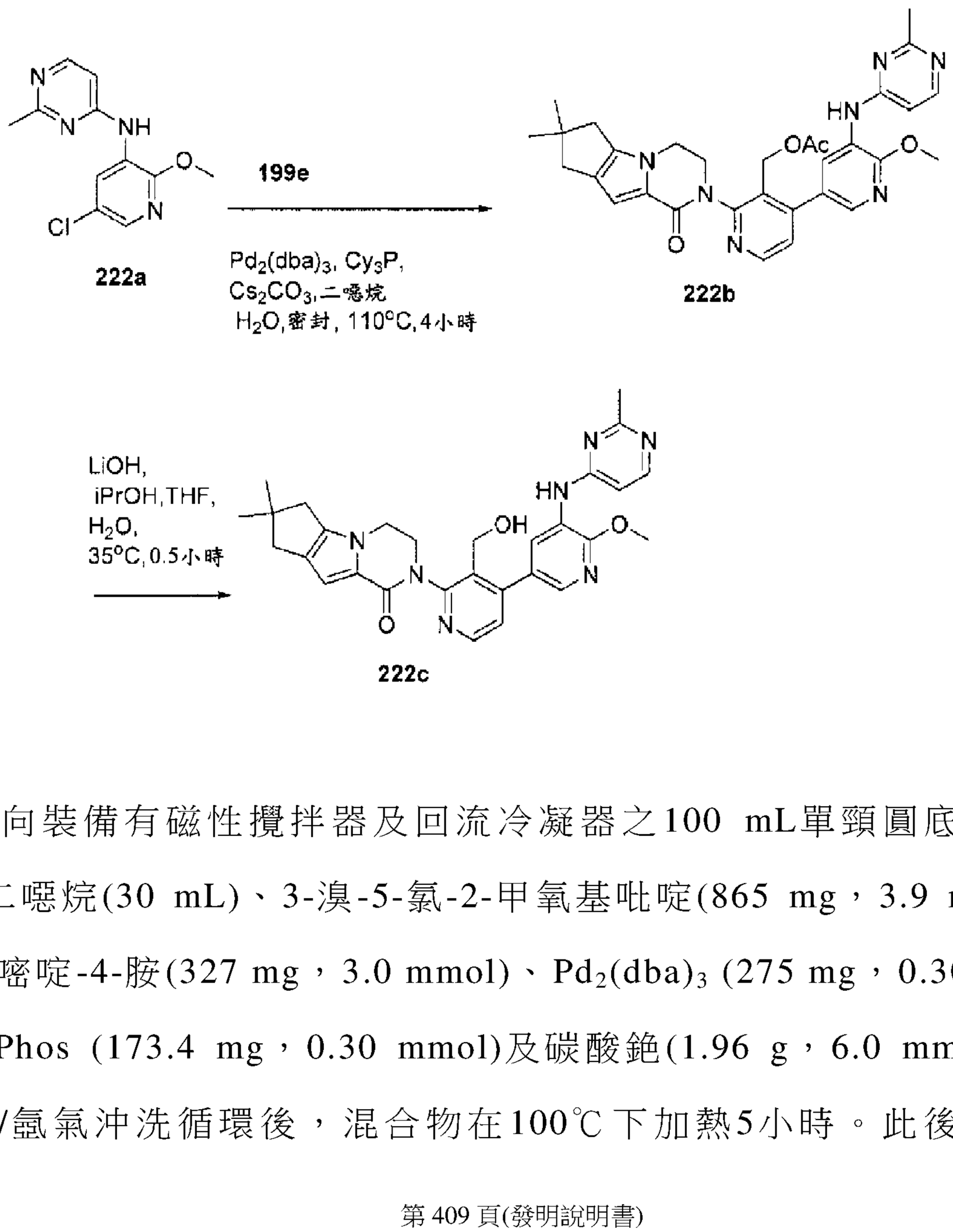
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**221a** (354 mg，1.2 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (1.20 g，3.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (99 mg，0.12 mmol)、乙酸鉀(235 mg，2.4 mmol)、K_3PO_4 (532 mg，2.4 mmol)、乙腈(12 mL)及水(10滴)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**221b** (210 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 568.3。

實例221　3-[4-[5-[(6-胺基-2-吡啶基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**221**

221b (181 mg，0.32 mmol)及單水合氫氧化鋰(148 mg，3.2 mmol)於異丙醇/THF (1:1，6 mL)及水(1.5 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPL來純化，得到呈淺黃色固體狀之**221** (82 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$

526.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.36 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.79 (bs, 2H), 5.07 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 3H), 3.90 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例222a　N-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基嘧啶-4-胺**222a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(30 mL)、3-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(865 mg，3.9 mmol)、2-甲基嘧啶-4-胺(327 mg，3.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (275 mg，0.30 mmol)、XantPhos (173.4 mg，0.30 mmol)及碳酸銫(1.96 g，6.0 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱5小時。此後，反應物

冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用5:1乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈白色固體狀之**222a** (555 mg，74%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 251.0。

實例222b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{6-甲氧基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**222b**

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**222a** (550 mg，2.2 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (2.18 g，5.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (201 mg，0.22 mmol)、三環己基膦(84 mg，0.30 mmol)、Cs_2CO_3 (1.43 g，4.4 mmol)、二噁烷(12 mL)及水(1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱4小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**222b** (310 mg，25%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 568.6。

實例222c　10-[3-(羥基甲基)-4-{6-甲氧基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}吡啶-2-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**222c**

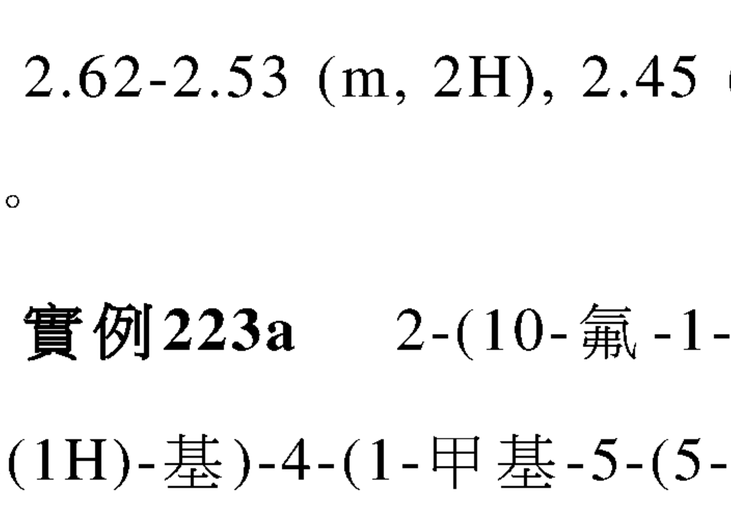
222b (283.5 mg，0.50 mmol)及單水合氫氧化鋰(630 mg，15.0 mmol)於異丙醇/THF (1:1，10 mL)及水(2.5 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用水(3 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機萃取物在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**222c** (240 mg，92%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 526.2。

實例222　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-1H-吡啶-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**222**

向**222c** (226 mg，0.43 mmol)於二噁烷(8 mL)中之溶液中添加濃HCl (1.1 mL)。反應物在100℃下攪拌1小時。接著混合物藉由引入飽和$NaHCO_3$水溶液調節至pH 7.0。其用二氯甲烷(3×20 mL)萃取且合併之萃取物在減壓下蒸發。所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**222** (30 mg，14%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 512.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例223a　2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**223a**

\



223a

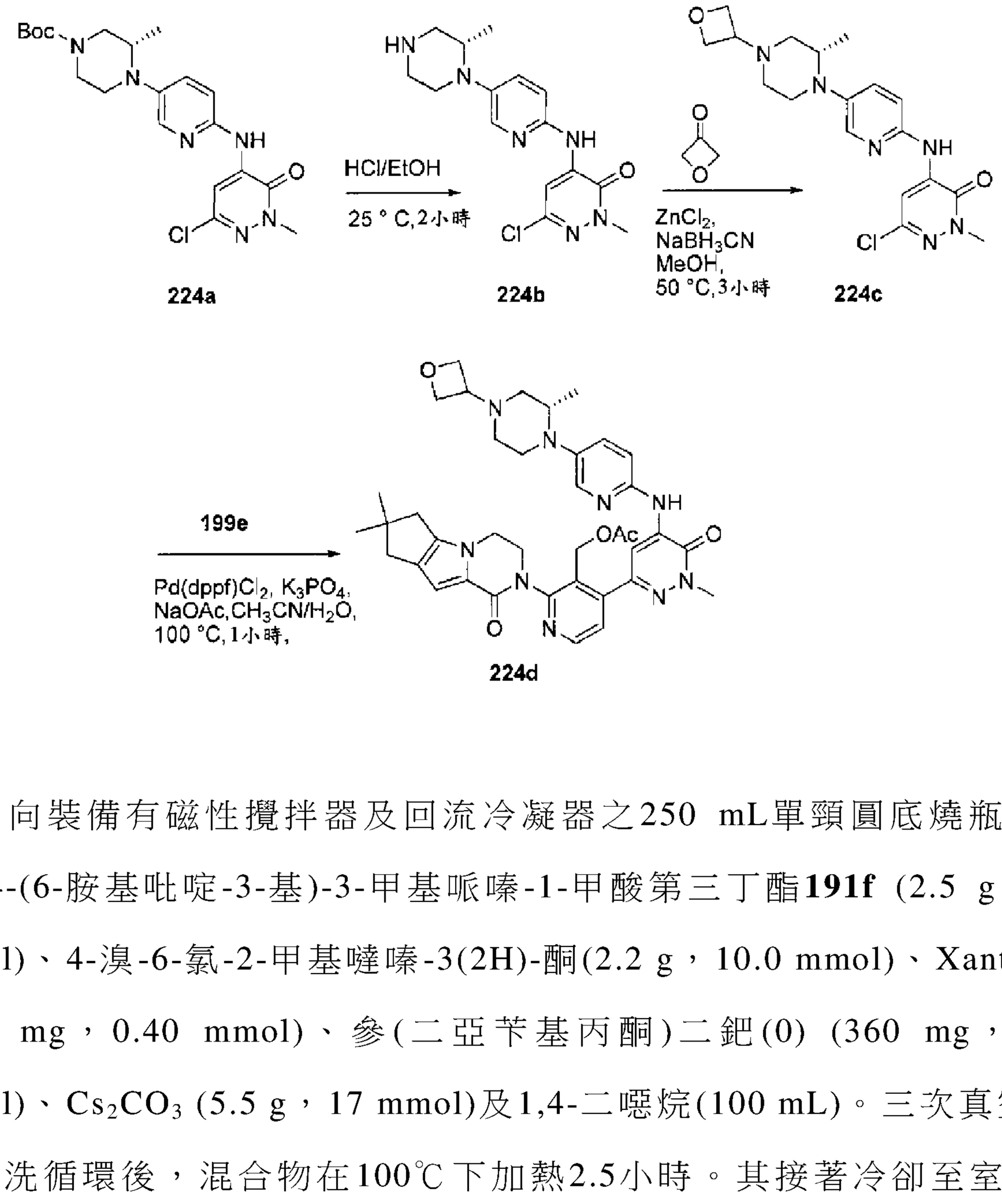
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入1-甲基-3-(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**216a** (200 mg，0.50 mmol)、4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (174 mg，0.50 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (21 mg，0.025 mmol)及乙腈/水(15/1 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(50 mL)及水(50 mL)稀釋。水層用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(70/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**223a** (167 mg，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 588.1。

實例223　10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**223**

化合物**223a** (160 mg，0.27 mmol)溶解於甲醇(30 mL)中，接著在0℃下添加$NaBH_4$ (31 mg，082 mmol)。反應混合物攪拌30分鐘，接著用水(10 mL)淬滅。其在減壓下濃縮且殘餘物用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機相在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**223** (56 mg，35%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 590.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.92 (s,1H), 8.64 (d, *J*=2.5 Hz,1H), 8.48 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0

Hz, 1H), 4.93 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.63-2.58 (m, 6H), 2.41(s, 3H), 2.34 (s, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H)。

實例224a (*S*)-4-(6-(6-氯-2-甲基-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**224a**



224a **224b** **224c** **224d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入(*S*)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191f** (2.5 g，8.5 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(2.2 g，10.0 mmol)、XantPhos (240 mg，0.40 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (360 mg，0.40 mmol)、Cs_2CO_3 (5.5 g，17 mmol)及1,4-二噁烷(100 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且

過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1至30:1)溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**224a** (3.2 g，86%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 435.1。

實例224b (*S*)-6-氯-2-甲基-4-(5-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)噠嗪-3(2H)-酮**224b**

224a (3.0 g，6.9 mmol)與4.0 M HCl/乙醇(20 mL)之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物接著在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之粗**224b** (2.5 g，98%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 335.1。

實例224c (*S*)-6-氯-2-甲基-4-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)噠嗪-3(2H)-酮**224c**

224b (2.3 g，6.8 mmol)、氧雜環丁-3-酮(1.4 g，20.0 mmol)、$NaBH_3CN$ (620 mg，10 mmol)及氯化鋅(1.36 g，10 mmol)於甲醇(20 mL)中之混合物在50℃下攪拌3小時。混合物添加至水(40 mL)中且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**224c** (2.0 g，75%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 391.2。

實例224d 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(*2S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基]吡啶-3-基)甲酯**224d**

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**224c** (200 mg，0.50 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環

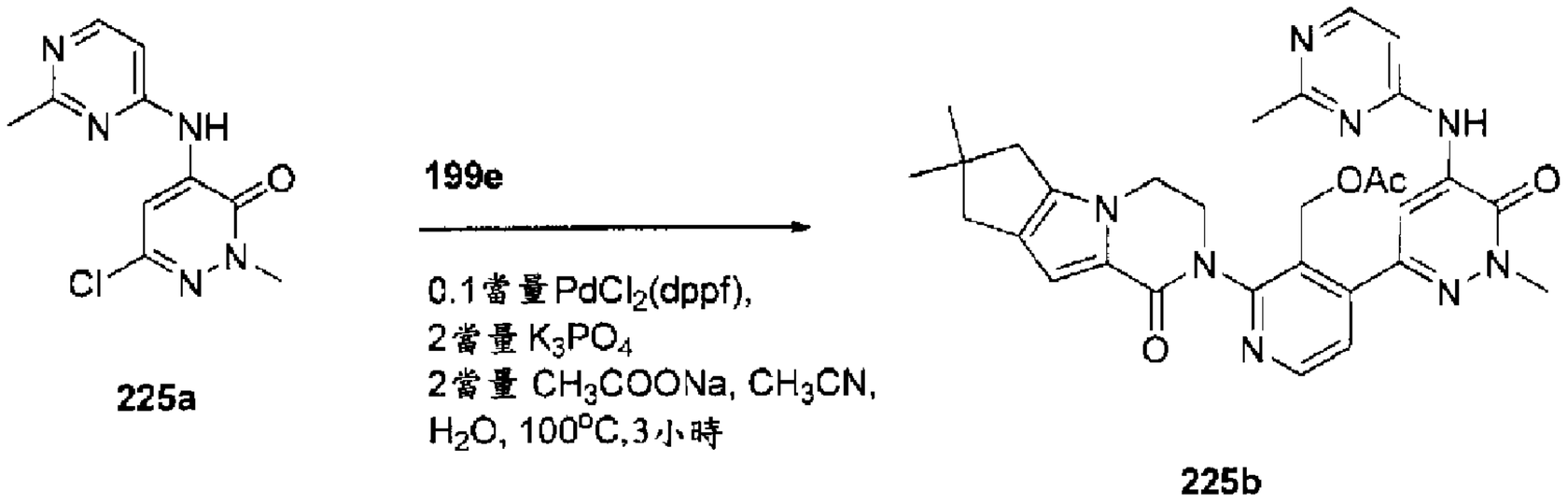
[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (240 mg，0.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (18 mg，0.025 mmol)、乙酸鈉(74 mg，0.90 mmol)、K_3PO_4 (191 mg，0.90 mmol)及乙腈/水(6:1，3.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**224d** (180 mg，51%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 708.3。

實例224　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮 **224**

224d (180 mg，0.25 mmol)及氫氧化鋰(72 mg，3.0 mmol)於異丙醇/THF (5/3 mL)及水(2 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.2小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相Combiflush，用含0.3% NH_4HCO_3之水/乙腈溶離來純化，得到呈白色固體狀之**224** (54 mg，33%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 666.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.40-7.39 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 3H), 4.48-4.47 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.19-4.18 (m, 2H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 3H), 2.26-2.25 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 0.98

(d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

實例225a　6-氯-2-甲基-4-(2-甲基嘧啶-4-基胺基)噠嗪-3(2H)-酮**225a**



向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入2-甲基嘧啶-4-胺(330 mg，3.03 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(675 mg，3.03 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (274 mg，0.30 mmol)、XantPhos (143 mg，0.30 mmol)、Cs_2CO_3 (2960 mg，9.09 mmol)及二噁烷(40 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱隔夜。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**225a** (560 mg，73%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 252.1。

實例225b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基}吡啶-3-基)甲酯**225b**

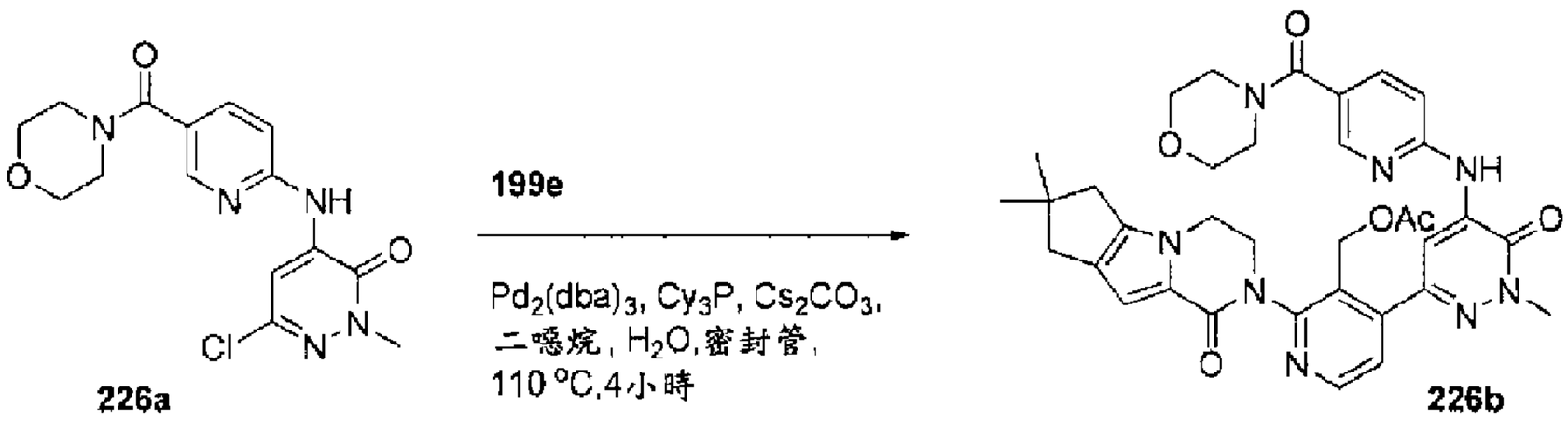
向裝備有回流冷凝器之圓底燒瓶饋入**225a** (200 mg，0.80 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (318

mg，0.80 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (65.3 mg，0.080 mmol)、K_3PO_4 (624 mg，2.4 mmol)、乙酸鈉(200 mg，2.4 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**225b** (150 mg，47%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 569.3。

實例225　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**225**

225b (120 mg，0.21 mmol)、氫氧化鋰(59 mg，2.11 mmol)、THF (6 mL)、異丙醇(4 mL)及水(2 mL)之混合物在室溫下攪拌0.5小時。混合物在減壓下濃縮且用水(3 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**225** (29 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 527.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.54 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 4.87 (t, J=1.5 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 4.42 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.29-4.25 (m, 1 H), 4.20 (bs, 2 H), 3.93 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.62-2.58 (m, 2 H), 2.50-2.49 (m, 在溶劑峰下, 2H), 2.40 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H)。

實例226a　6-氯-2-甲基-4-({5-[(嗎啉-4-基)羰基]吡啶-2-基}胺基)-2,3-二氫噠嗪-3-酮**226a**



226a **226b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(40 mL)、(6-胺基吡啶-3-基)(嗎啉基)甲酮**111a** (2.07 g，10.0 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(3.35 g，15.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (915 mg，1.0 mmol)、XantPhos (578 mg，1.0 mmol)及碳酸銫(6.52 g，20 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱8小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×20 mL)洗滌。合併之濾液經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**226a** (2.45 g，51%)。MS: $[M+H]^+$ 350.1。

實例226b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(嗎啉-4-基)羰基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-噠嗪-3-基]吡啶-3-基)甲酯**226b**

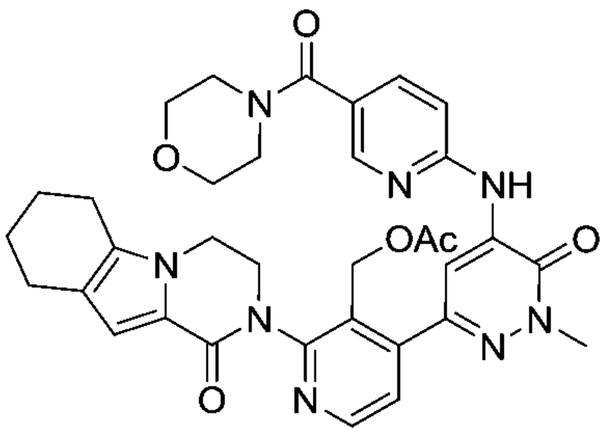
向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入**226a** (279 mg，0.80 mmol)、乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-3-基)甲酯**199e** (1.53 g，3.2 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (73.2 mg，0.080 mmol)、三環己基-膦(44.6 mg，0.16 mmol)、碳酸銫(521.6 mg，1.6 mmol)、1,4-二噁烷(10 mL)及水(8滴)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下

攪拌4小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**226b** (120 mg，23%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 667.3。

實例226　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**226**

226b (120 mg，0.18 mmol)及單水合氫氧化鋰(227 mg，5.4 mmol)於異丙醇/THF/水(3 mL/3 mL/2 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**226** (53 mg，47%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 625.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.45 (m, 重疊, 8H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例227a　乙酸{4-[1-甲基-5-({5-[(嗎啉-4-基)羰基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基]-2-{1-側氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-吡嗪并[1,2-a]吲哚-2-基}吡啶-3-基}甲酯**227a**



227a

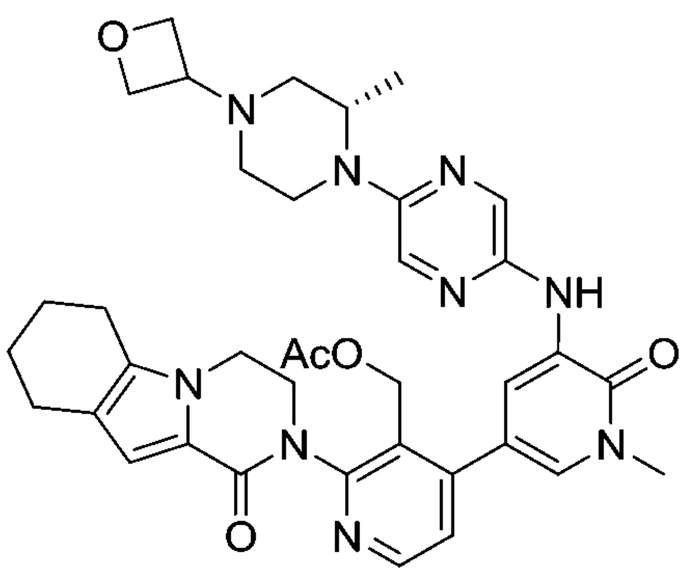
向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入6-氯-2-甲基-4-({5-[(嗎啉-4-基)羰基]吡啶-2-基}胺基)-2,3-二氫噠嗪-3-酮**226a** (244 mg，0.70 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (558 mg，1.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (64 mg，0.070 mmol)、三環己基膦(39 mg，0.14 mmol)、碳酸銫(456 mg，1.4 mmol)、1,4-二噁烷(7 mL)及水(6滴)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下攪拌4小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**227a** (290 mg，63%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 653.3。

實例227　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**227**

227a (131 mg，0.20 mmol)及一水合氫氧化鋰(120 mg，2.0 mmol)於異丙醇/THF/水(4 mL/4 mL/2 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**227** (75 mg，62%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 611.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54

(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 重疊, 8H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 4H)。

實例228a 乙酸(*S*)-(4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基-胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**228a**



228a

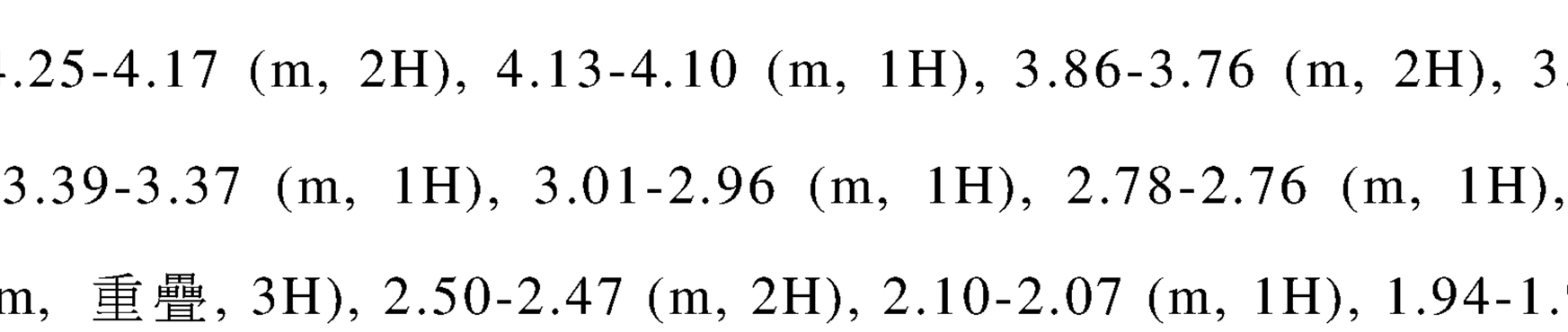
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入(*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮(90 mg，0.21 mmol) **191i**、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (80.4 mg，0.21 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (17.2 mg，0.021 mmol)、K_3PO_4 (89 mg，0.42 mmol)、乙酸鈉(57.1 mg，0.42 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(30 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘

物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**228a** (60 mg，42%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 694.3。

實例228　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**228**

228a (50 mg，0.070 mmol)及氫氧化鋰(43 mg，1.8 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在35℃下攪拌30分鐘。反應混合物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**228** (10 mg，21%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 652.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.94 (bs, 1H), 4.56-4.55 (m, 2H), 4.49-4.47 (m,1H), 4.42-4.36 (m, 重疊, 4H) 4.25-4.17 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.62-2.57(m, 重疊, 3H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 2H), 1.12 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例229a　2-乙基嘧啶-4-胺**229a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入2-

氯嘧啶-4-胺(2.60 g，20.0 mmol)、三乙基硼烷(20.0 mL，1.0 M THF溶液，20.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (816 mg，1.0 mmol)、K_3PO_4 (13.0 g，40.0 mmol)、水(2 mL)及四氫呋喃(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱14小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**229a** (600 mg，24%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 124.3。

實例229b　5-溴-3-(2-乙基嘧啶-4-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 **229b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**229a** (246 mg，2.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(534 mg，2.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (182 mg，0.20 mmol)、XantPhos (231 mg，0.40 mmol)、Cs_2CO_3 (1.30 g，4.0 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈灰白色固體狀之**229b** (308 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 309.1。

實例229c　乙酸(2'-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并-[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-5-((2-乙基嘧啶-4-基)胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-3'-基)甲酯**229c**

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**229b** (277 mg，0.90 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (358

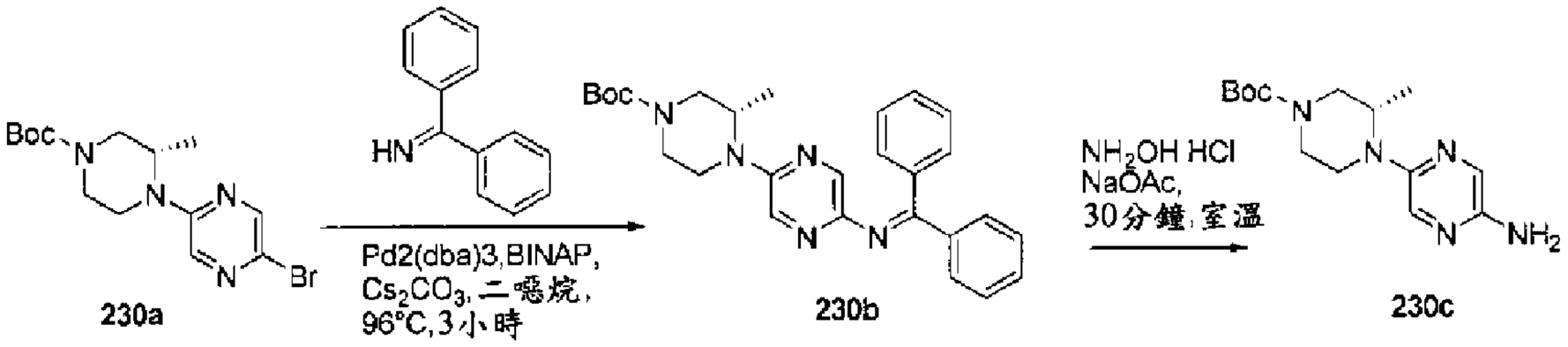
mg，0.90 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (74 mg，0.090 mmol)、K_3PO_4 (381 mg，1.80 mmol)、水(2 mL)及四氫呋喃(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**229c** (291 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 582.4。

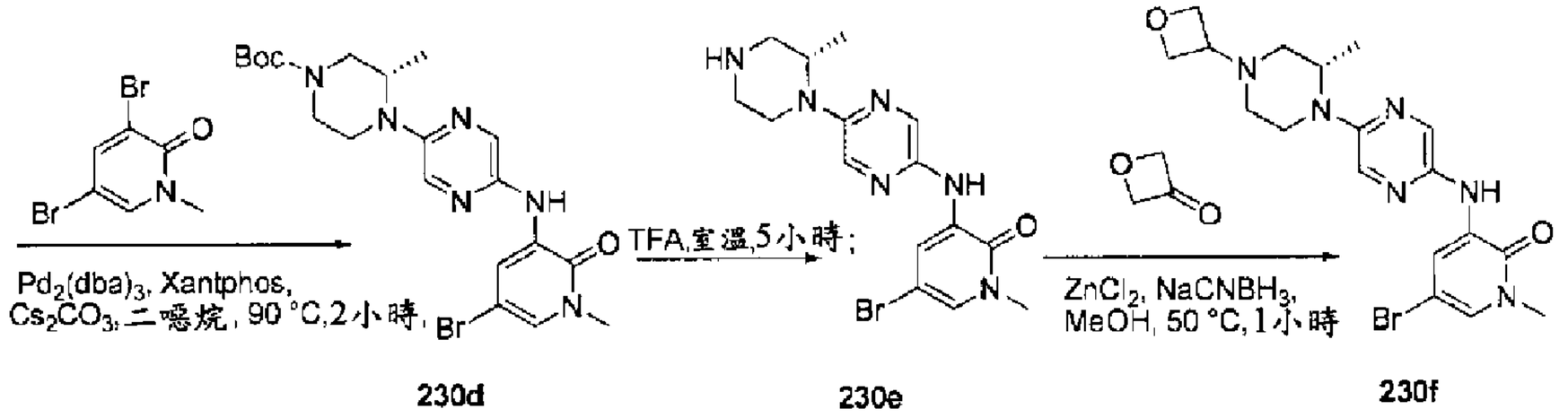
實例229　3-[4-[5-[(2-乙基嘧啶-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**229**

向**229c** (291 mg，0.45 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(48 mg，2.0 mmol)。反應混合物在25℃下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**229** (165 mg，61%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 540.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.00 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 重疊, 3H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.62(s, 3H), 2.74 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22-1.20 (m, 重疊, 9H)。

實例230a　(*S*)-4-(5-溴吡嗪-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

230a





(*S*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6.0 g，30 mmol)與2,5-二溴吡嗪(14.1 g，60 mmol)之混合物在80℃下攪拌15小時。其接著冷卻至室溫且藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(10:1至2:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**230a** (1.14 g，19%)。MS: $[M+H]^+$ 359.1。

實例230b　(*S*)-4-(5-(二苯基亞甲基胺基)吡嗪-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**230b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**230a** (2.6 g，7.3 mmol)、二苯基甲亞胺(1.3 g，7.3 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (669 mg，0.73 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(968 mg，1.46 mmol)、Cs_2CO_3 (4.7 g，14.6 mmol)及1,4-二噁烷(40 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在96℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(10:1至3:1)溶離來純化，得到呈紅色油狀之**230b** (3.3 g，75%)。MS: $[M+H]^+$ 458.3。

實例230c　(*S*)-4-(5-胺基吡嗪-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

230c

向**230b** (3.3 g，7.2 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加乙酸鈉(708 mg，8.6 mmol)及羥胺鹽酸鹽(907 mg，8.6 mmol)。反應混合物攪拌0.5小時。其接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色油狀之**230c** (1.35 g，64%)。MS: $[M+H]^+$ 294.3。

實例230d　(*S*)-4-(5-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡嗪-2-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**230d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**230c** (1.25 g，4.3 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.4 g，12.9 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (394 mg，0.43 mmol)、Xantphos (497 mg，0.86 mmol)、Cs_2CO_3 (4.7 g，14.6 mmol)及1,4-二噁烷(80 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)溶離來純化，得到**230d** (1.9 g，72%)。MS: $[M+H]^+$ 481.2。

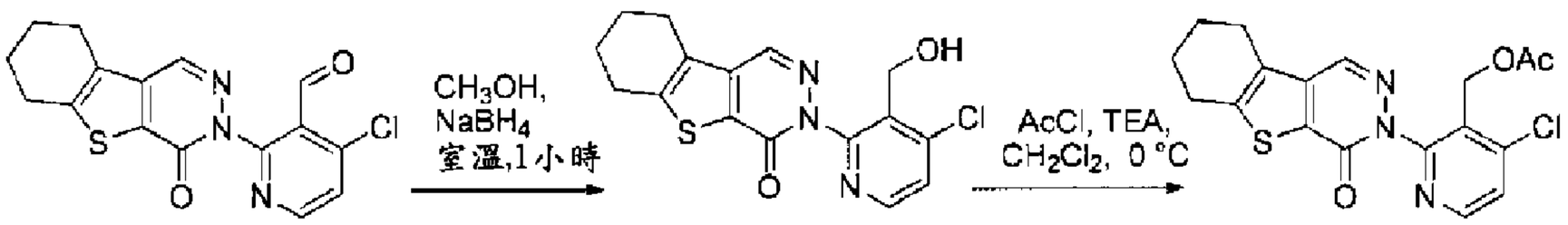
實例230e　(*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**230e**

230d (1.9 g，3.97 mmol)與三氟乙酸(4 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。其接著在減壓下濃縮，得到粗**230e** (1.45 g，97%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS: $[M+H]^+$ 381.2。

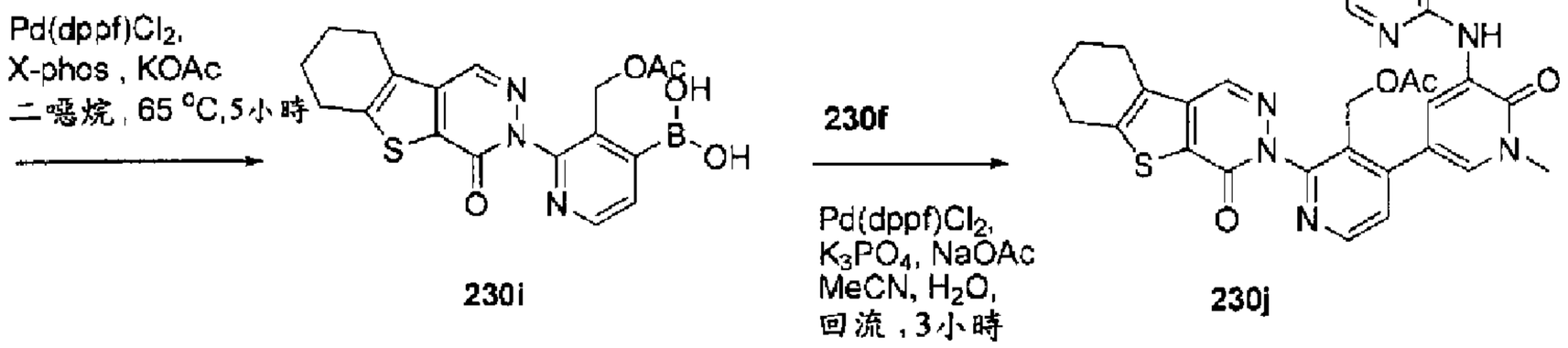
實例230f　(*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**230f**

230e (2.0 g，5.3 mmol)、氧雜環丁-3-酮(763 mg，10.6 mmol)、$NaBH_3CN$ (835 mg，13.3 mmol)及氯化鋅(1.8 g，13.3 mmol)於甲醇(60 mL)中之混合物在50℃下攪拌30分鐘。混合物在減壓下濃縮。向殘餘物添加水且所得混合物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層接著在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至20:1)溶離來純化，得到呈黃色油狀之**230f** (1.6 g，70%)。MS: $[M+H]^+$ 437.2。

實例230g　5-[4-氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基]-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-6-酮**230g**



124a　　**230g**　　**230h**



230i　　**230j**

4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.$0^{2,7}$]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (797 mg，2.31 mmol)、$NaBH_4$ (263 mg，6.92 mmol)及CH_3OH (50 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。接著反應混合物用水(30 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×30 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘

物藉由矽膠層析，用5:1溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**230g** (649 mg，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 348.1。

實例230h　乙酸(4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-基)甲酯**230h**

向圓底燒瓶饋入**230g** (597 mg，1.72 mmol)、二氯甲烷(50 mL)及三乙胺(5 mL)。溶液在0℃下攪拌0.5小時且緩慢添加乙醯氯(135 mg，1.72 mmol)。混合物在0℃下再攪拌2.5小時。其接著在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用9:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**230h** (602 mg，90%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 390.1。

實例230i　乙酸4-(二羥基硼烷基)-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環-[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-基]甲酯**230i**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**230h** (595 mg，1.53 mmol)、Pin_2B_2 (1.94 g，7.65 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (65 mg，0.080 mmol)、X-phos (73 mg，0.15 mmol)、乙酸鉀(304 mg，3.1 mmol)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之**230i** (409 mg，67%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 400.1。

實例230j　乙酸{4-[1-甲基-5-({5-[(*2S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-基}甲酯**230j**

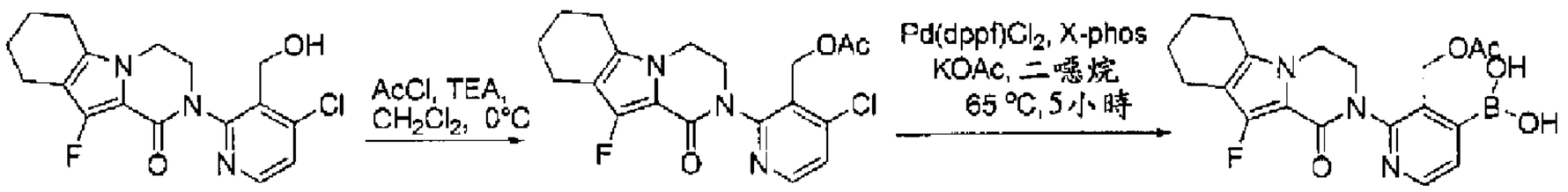
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入

230f (100 mg，0.23 mmol)、**230i** (140 mg，0.35 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (19 mg，0.023 mmol)、乙酸鈉(63 mg，0.46 mmol)、K_3PO_4 (98 mg，0.46 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱3小時。冷卻至室溫後，反應物過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**230j** (90 mg，55%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 710.2。

實例230　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**230**

230j (80 mg，0.11 mmol)及氫氧化鋰(27 mg，1.1 mmol)於異丙醇/THF (1:1，10 mL)及水(2 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**230** (34 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 668.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 重疊, 4H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.02-3.0 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 重疊, 5H), 1.10 (d, J=8.0 Hz, 3H)。

實例231a　2-(4-氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-10-氟-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1(2H)-酮**231a**



231a **231b** **231c**

4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (800 mg，2.31 mmol)、$NaBH_4$ (263 mg，6.92 mmol)及甲醇(50 mL)之混合物在0℃下攪拌1小時。接著反應混合物用水(30 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×30 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析，用5:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**231a** (650 mg，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 340.1。

實例231b 乙酸(4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**231b**

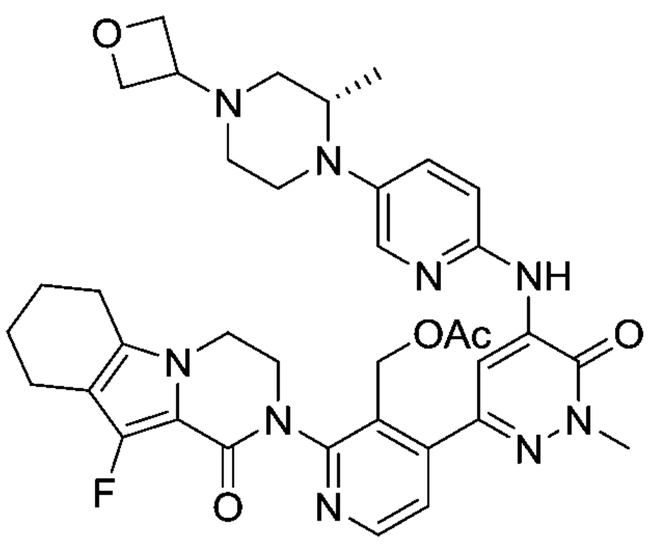
向圓底燒瓶饋入**231a** (600 mg，1.72 mmol)、二氯甲烷(50 mL)及三乙胺(5 mL)。溶液在0℃下攪拌0.5小時且緩慢添加乙醯氯(135 mg，1.72 mmol)。混合物在0℃下再攪拌2.5小時。其接著在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用9:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**231b** (605 mg，90%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 392.1。

實例231c 3-(乙醯氧基甲基)-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**231c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**231b** (600 mg，1.53 mmol)、Pin_2B_2 (1.94 g，7.65 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (65 mg，0.080 mmol)、X-phos (73 mg，0.15 mmol)、乙酸鉀(304

mg，3.1 mmol)及二噁烷(30 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之**231c** (412 mg，67%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 402.1。

實例231d　乙酸(*S*)-(2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)吡啶-3-基)甲酯**231d**



231d

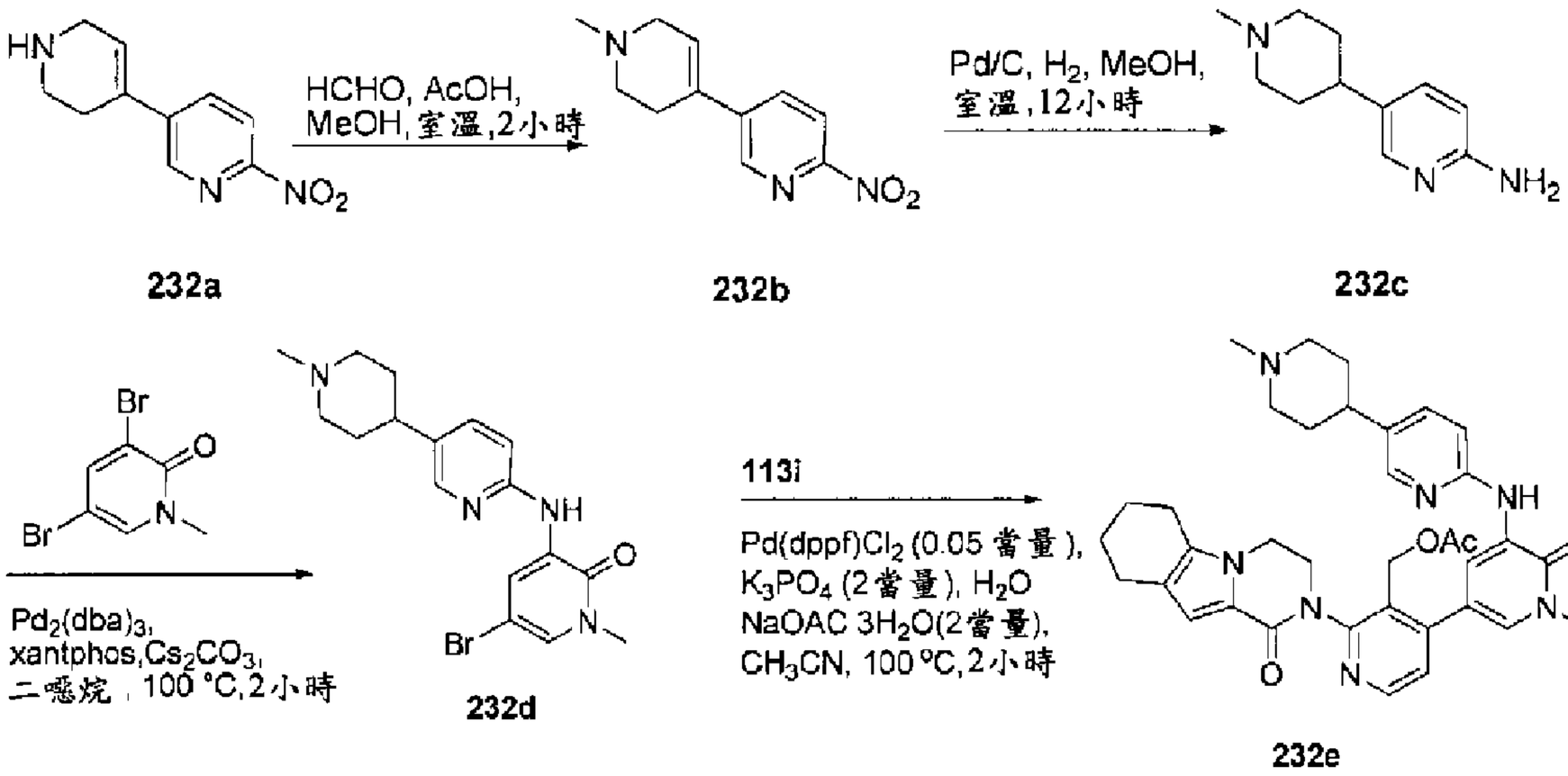
向裝備有回流冷凝器之圓底燒瓶饋入**231c** (200 mg，0.50 mmol)、(*S*)-6-氯-2-甲基-4-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)噠嗪-3(2H)-酮**224c** (195 mg，0.50 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (24 mg，0.030 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、乙酸鈉(98 mg，1.0 mmol)、乙腈(30 mL)及水(3 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**231d** (213 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 712.3。

實例231　10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-

4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**231**

231d (150 mg，0.21 mmol)及氫氧化鋰(51 mg，2.1 mmol)於異丙醇/THF (1:1，10 mL)及水(3 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**231** (83 mg，59%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 670.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 3H), 4.76 (bs, 1H), 4.60-4.54 (m, 3H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 2H), 4.21-4.56 (m, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 3H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 4H), 0.97 (d, J=9.0 Hz, 3H)。

實例232a　2-硝基-5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)吡啶**232a**



4-(6-硝基吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯**200a** (2.0 g，6.6 mmol)於HCl/二噁烷(20 mL，4 *M*)中之混合物在室溫下攪拌2小時。其接著在減壓下蒸發。殘餘物用乙酸乙酯(3×7 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**232a** (1.0 g，74%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 206。

實例232b 5-(1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-硝基吡啶**232b**

向**232a** (1.2 g，5.8 mmol)於CH_3OH (25 mL)中之溶液中添加HCHO (1 mL，35 mmol)及乙酸(1 mL)，接著添加$NaBHCN_3$ (1.0 g，12 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。其接著在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相Combiflush，用含0.3% NH_4HCO_3之水/乙腈溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**232b** (1.0 g，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 220。

實例232c 5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-胺**232c**

250 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**232b** (2.0 g，9.0 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，200 mg)及甲醇(40 mL)。燒瓶抽空，饋入氫氣，且在氫氣下在室溫下攪拌12小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**232c** (1.6 g，92.5%),，其未經進一步純化直接用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 192。

實例232d 5-溴-1-甲基-3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**232d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**232c** (1.5 g，7.9 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.0 g，7.9 mmol)、碳酸銫(5.0 g，16 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。氮氣鼓泡穿過所得懸浮液30分鐘後，添加XantPhos (455 mg，0.79 mmol)及參(二亞

苄基丙酮)二鈀(0) (718 mg，0.79 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱 2小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(100 mL)與水(100 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(3×20 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**232d** (1.5 g，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 377。

實例232e　乙酸(4-(1-乙基-5-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**232e**

向裝備有回流冷凝器之圓底燒瓶饋入**232d** (160 mg，0.40 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (191 mg，0.50 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg，0.024 mmol)、K_3PO_4 (180 mg，0.80 mmol)、三水合乙酸鈉(120 mg，0.80 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/CH_3OH溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**232e** (180 mg，55%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 636.3。

實例232　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基-4-哌啶基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**232**

232e (180 mg，0.30 mmol)及氫氧化鋰(130 mg，3.0 mmol)於

THF/異丙醇(6:3，9 mL)及水(3 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**232** (55 mg，35%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 594.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 4H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 1H) 2.13-2.07 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 重疊, 8H)。

實例233a 2-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-6,7-二氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-甲酸第三丁酯**233a**

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入2-胺基-6,7-二氫噻唑

并[5,4-c]吡啶-5(4H)-甲酸第三丁酯(600 mg，2.35 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(942 mg，3.53 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (214 mg，0.235 mmol)、Xantphos (270.5 mg，0.47 mmol)、Cs_2CO_3 (1.53 g，4.7 mmol)及二噁烷(30 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在110℃下加熱12小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用乙腈洗滌，得到呈黃色固體狀之**233a** (600 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 441.1。

實例233b　2-[(5-{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基]-4H,5H,6H,7H-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-5-甲酸第三丁酯**233b**

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**233a** (300 mg，0.68 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (1.8 g，2.72 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (27.7mg，0.034 mmol)、K_3PO_4 (288.3 mg，1.36 mmol)、乙酸鈉(111.5 mg，1.36 mmol)、水(10滴)及乙腈(10 mL)。氮氣鼓泡穿過混合物30分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物過濾且濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**233b** (220 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 714.3。

實例233c　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環

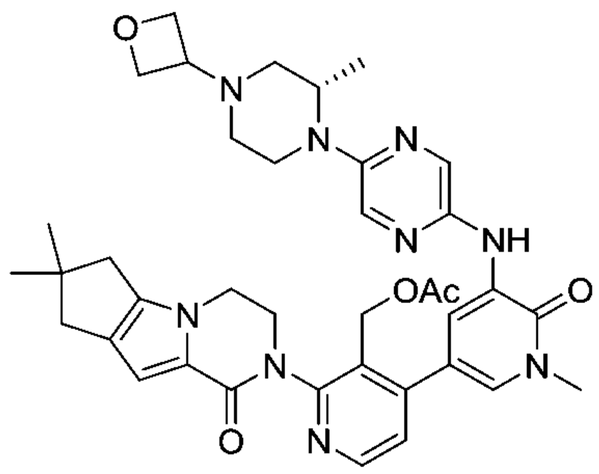
[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-6-側氧基-5-({4H,5H,6H,7H-[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯**233c**

向**233b** (220 mg，0.308 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之溶液中添加HCl於乙酸乙酯(0.123 mL，2.5*M*，0.308 mmol)中之溶液。混合物在室溫下攪拌1小時。其接著在減壓下濃縮，得到**233c** (180 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 614.3。

實例233 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**233**

向**233c** (180 mg，0.29 mmol)於THF (3 mL)及丙-2-醇(3 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及氫氧化鋰(14.0 mg，0.58 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。其接著在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**233** (28.6 mg，17%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 572.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.92-2.90 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 5H), 1.21 (s, 6H)。

實例235a 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(2*S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯**235a**



235a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入(*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**230f** (200 mg，0.46 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]-十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (366 mg，0.92 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (38 mg，0.046 mmol)、乙酸鈉(126 mg，0.92 mmol)、K_3PO_4 (196 mg，0.92 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱3小時。冷卻至室溫後，反應物過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**235a** (100 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 708.5。

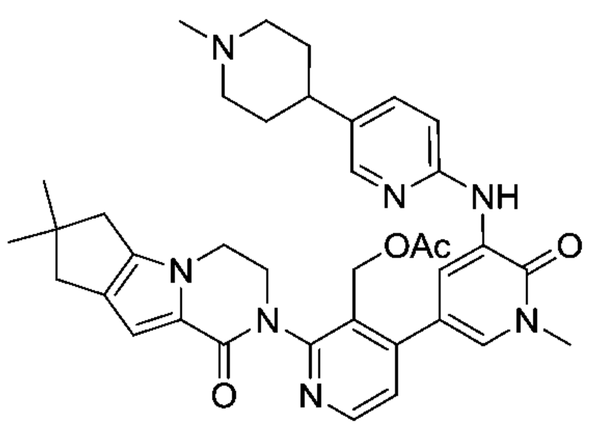
實例235　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡嗪-2-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮

235

235a (90.0 mg，0.13 mmol)及氫氧化鋰(36.4 mg，3.25 mmol)於異丙醇/THF (1:1，5 mL)及水(1 mL)中之混合物在35℃下攪拌0.5小

時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**235** (18.2 mg，22%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 666.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 重疊, 4H), 4.22-4.18 (m, 重疊, 3H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.02-2.81 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 3H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

實例236a 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(1-甲基-5-{[5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基]胺基}-6-側氧基吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**236a**



236a

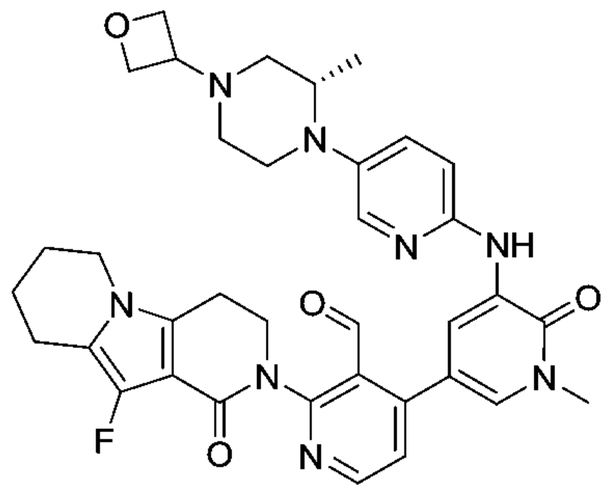
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**232d** (160 mg，0.40 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (240 mg，0.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg，0.020 mmol)、K_3PO_4 (180 mg，0.80

mmol)、三水合乙酸鈉(120 mg，0.80 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**236a** (150 mg，38%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 650.3。

實例236 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基-4-哌啶基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**236**

236a (150 mg，0.25 mmol)及氫氧化鋰(105 mg，2.5 mmol)於THF/異丙醇(6:3，9 mL)及水(3 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淡綠色固體狀之**236** (40 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 608.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.11 (bs, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.18 (bs, 2H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 重疊, 8H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.29 (s, 6H)。

實例237a 2-{10-氟-1-側氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(*2S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲醛**237a**



237a

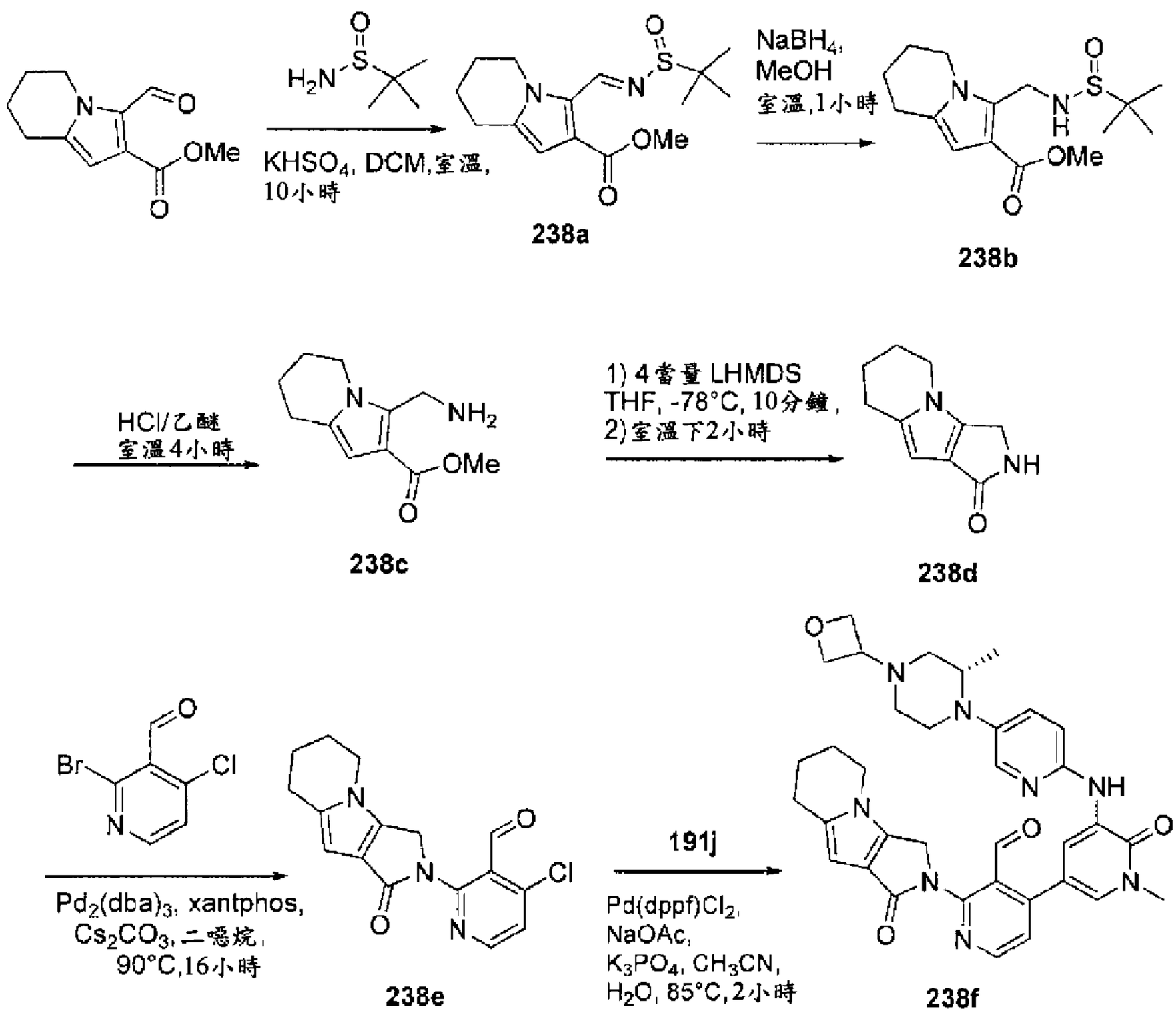
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (70 mg，0.20 mmol)、1-甲基-3-({5-[(*2S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮**191j** (192 mg，0.40 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg，0.040 mmol)、乙酸鉀(39 mg，0.40 mmol)、K_3PO_4 (87 mg，0.40 mmol)、乙腈(7 mL)及水(6滴)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在95℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈固體狀之**237a** (286 mg，純度：46%，產率：98%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 667.3。

實例237　10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**237**

在0℃下向**237a** (131 mg，0.197 mmol)於甲醇(7 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(59.8 mg，1.57 mmol)。反應物在0-25℃下攪拌1.5小時。其接著用水(1.5 mL)淬滅。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**237** (36 mg，

28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 669.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.84 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 5H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.10-3.09 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.22-2.21 (s, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例238a　(*E*)-3-((第三丁基亞磺醯基亞胺基)甲基)-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**238a**



向裝備有磁性攪拌器之500 mL單頸圓底燒瓶饋入3-甲醯基-

5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯(10.0 g，48.3 mmol，1.0當量)、2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(11.7 g，96.6 mmol，2.0當量)、$KHSO_4$ (32.8 g，241.5 mmol，5當量)及二氯甲烷(250 mL)。混合物在室溫下攪拌10小時。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**238a** (12.4 g，83%)。MS: $[M+H]^+$ 311.3。

實例238b　3-((1,1-二甲基乙基亞磺醯胺基)甲基)-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**238b**

向裝備有磁性攪拌器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**238a** (4.0 g，12.8 mmol，1.0當量)、$NaBH_4$ (2.9 g，76.9 mmol，6.0當量)及甲醇(100 mL)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。此後，水(50 mL)添加至反應物中且所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層在減壓下蒸發，得到**238b** (3.9 g，96%)，其未經進一步純化直接用於進一步中。MS: $[M-C_4H_{10}NOS]^+$ 192.3。

實例238c　3-(胺基甲基)-5,6,7,8-四氫吲哚嗪-2-甲酸甲酯**238c**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**238b** (3.5 g，11.2 mmol)、飽和HCl/乙醚溶液(15 mL)及二氯甲烷(15 mL)。混合物在室溫下攪拌4小時。反應結束後，飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)添加至反應混合物中且混合物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層在減壓下蒸發，得到**238c** (2.2 g，94%)，其未經進一步純化直接用於下一步中。MS: $[M-NH_2]^+$ 192.1。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 6.28 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.03 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H)。

實例238d　2,3,5,6,7,8-六氫吡咯并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**238d**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**238c** (1.3 g，6.25 mmol，1.0當量)及THF (20 mL)。在-78℃下，向溶液添加六甲基二矽氮烷鋰/THF (18.7 mL，18.7 mmol，3.0當量)。其接著在室溫下攪拌2小時。反應結束後，添加飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)且混合物在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取且合併之有機層在減壓下蒸發。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**238d** (585 mg，53%)。MS: $[M+H]^+$ 177.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.86 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.73 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 191-1.88 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H)。

實例238e　4-氯-2-(1-側氧基-5,6,7,8-四氫-1H-吡咯并[3,4-b]吲哚嗪-2(3H)-基)菸鹼醛**238e**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**238d** (400 mg，2.27 mmol)、2-溴-4-氯菸鹼醛(1.50 g，6.90 mmol，3.0當量)、$Pd_2(dba)_3$ (208 mg，0.227 mmol，0.1當量)、xantphos (131 mg，0.227 mmol，0.1當量)、Cs_2CO_3 (1.50 g，4.54 mmol，2.0當量)及二噁烷(30 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，反應混合物在90℃下攪拌16小時。反應結束後，混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之**238e** (300 mg，42%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 316.1。

實例238f　S)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-

1-基)吡啶-2-基-胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-5,6,7,8-四氫-1H-吡咯并[3,4-b]吲哚嗪-2(3H)-基)菸鹼醛**238f**

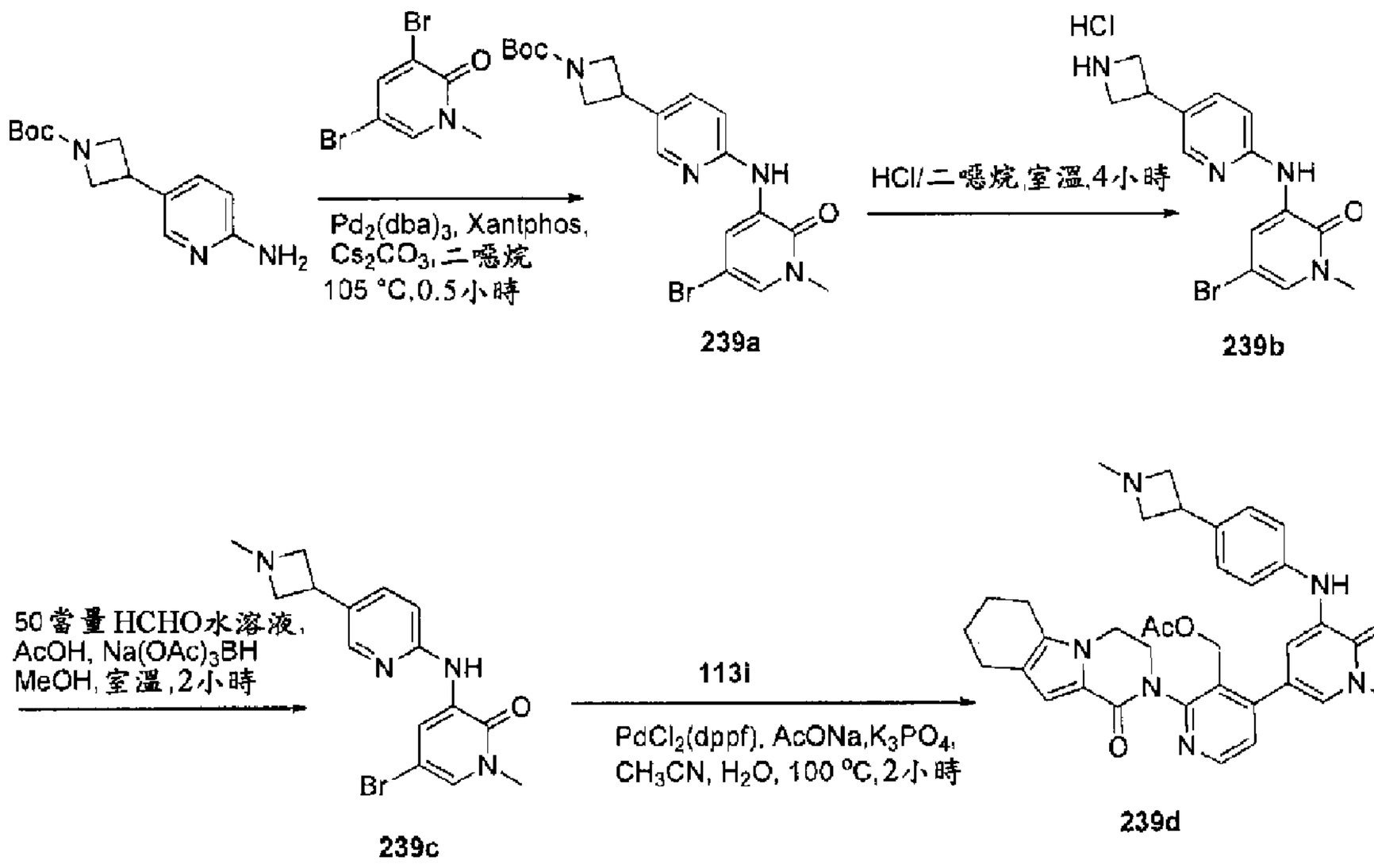
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**238e** (150 mg，0.48 mmol，1.0當量)、(S)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191j** (459 mg，0.95 mmol，2.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (39 mg，0.048 mmol，0.1當量)、乙酸鈉(78 mg，0.95 mmol，2.0當量)、K_3PO_4 (202 mg，0.95 mmol，2.0當量)、乙腈(10 mL)及水(1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在85℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/乙醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**238f** (90 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 635.3。

實例238　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-5,6,7,8-四氫-1H-吡咯并[3,4-b]吲哚嗪-3-酮**238**

向裝備有磁性攪拌器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**238f** (90 mg，1.0當量，0.14 mmol)、$NaBH_4$ (23 mg，5當量，0.60 mmol)及甲醇(5 mL)。所得混合物在室溫下攪拌20分鐘且用水淬滅。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**238** (60 mg，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 637.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.83 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.71 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72-4.63

(m, 4H), 4.52-4.51 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

實例239a 3-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯**239a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(50 mL)、3-(6-胺基吡啶-3-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(1.8 g，7.2 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.9 g，7.2 mmol)及碳酸銫(4.7 g，14.4 mmol)。氮氣鼓泡穿過所得懸浮液30分鐘後，添加XantPhos (418 mg，0.72 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (661 mg，0.72 mmol)。反應混合物進行三次真空/氬氣沖洗循環且在105℃下加熱0.5小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(120 mL)與水(60 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×80 mL)萃

取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:4乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**239a** (3.06 g，98%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 435。

實例239b 3-(5-(氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**239b**

化合物**239a** (1.0 g，2.3 mmol)懸浮於4 *M* HCl/二噁烷(10 mL)中。反應混合物在室溫下攪拌4小時。其接著在減壓下濃縮。殘餘物用NaOH水溶液鹼化且所得混合物用二氯甲烷萃取。合併之有機層用鹽水洗滌且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**239b** (650 mg，84%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 335。

實例239c 5-溴-1-甲基-3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**239c**

239b (469 mg，1.4 mmol)、37%甲醛水溶液(4.0 g，50 mmol)、$NaBH_3CN$ (261 mg，4.2 mmol)及1 *M*氯化鋅之乙氧基乙烷溶液(4 mL，4.2 mmol)於甲醇(40 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物添加至水(20 mL)中且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**239c** (300 mg，83%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 349。

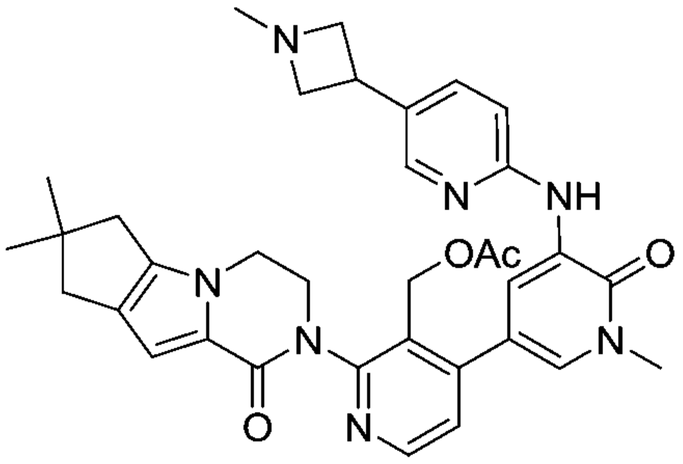
實例239d 乙酸(4-(1-甲基-5-(4-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)苯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**239d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**239c** (106 mg，0.30 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (115 mg，0.30 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg，0.030 mmol)、K_3PO_4 (127 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(49 mg，0.60 mmol)、水(1 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用15:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**239d** (100 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 607.3。

實例239　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**239**

向**239d** (100 mg，0.16 mmol)於丙-2-醇(2 mL)、四氫呋喃(2 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(38 mg，1.60 mmol)。混合物在30℃下攪拌2小時。其接著在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**239** (22.5 mg，26%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 566.4。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 重疊, 5H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H)。

實例240a　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(1-甲基-5-{[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基]胺基}-6-側氧基吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**240**



240a

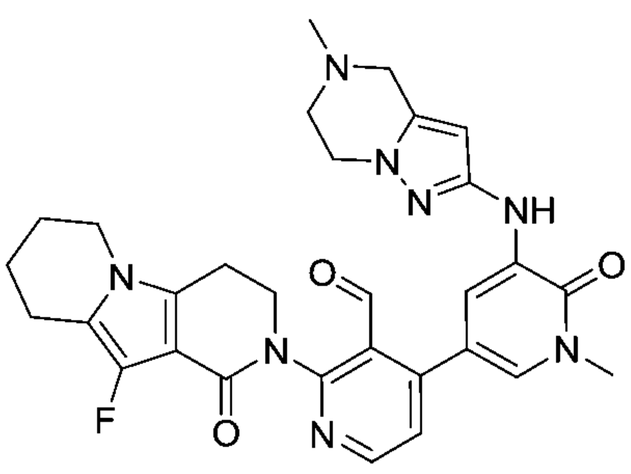
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基胺基)-吡啶-2(1H)-酮**239c** (106 mg，0.30 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (119 mg，0.30 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (25 mg，0.031 mmol)、K_3PO_4 (127 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(49 mg，0.60 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用15:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**240a** (80 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 622.7。

實例240　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**240**

向**240a** (80 mg，0.130 mmol)於丙-2-醇(2 mL)、四氫呋喃(2 mL)

及水(1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(38 mg，1.60 mmol)。混合物在30℃下攪拌1小時。反應物在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**240** (24.3 mg，33%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 580.4。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.59 (dd, *J*=1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 重疊, 5H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.60 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (s, 6H)。

實例241a 2-{10-氟-1-側氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2-基}-4-[1-甲基-5-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲醛**241a**



241a

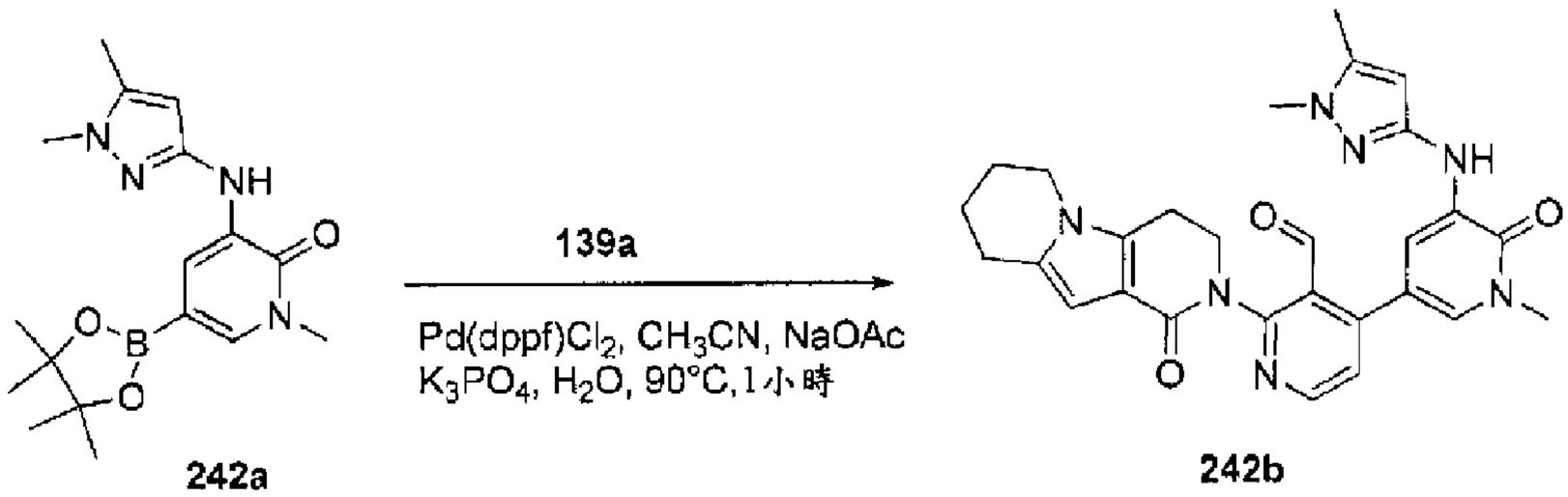
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (59.6 mg，0.17 mmol)、1-甲基-3-({5-甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-5-(四甲基-1,3,2-二氧雜-硼咪-2-基)-1,2-

二氫吡啶-2-酮**135a** (261.8 mg，0.68 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (25.0 mg，0.030 mmol)、Na_2CO_3 (54.1 mg，0.51 mmol)、DMF (6 mL)及水(0.75 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在70℃下加熱1小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**241a** (100 mg，純度：54%，產率：56%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 571.3。

實例241　10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**241**

在0℃下向**241a** (54.0 mg，0.095 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(28.9 mg，0.76 mmol)。反應物在0-25℃下攪拌1.5小時。其接著用水(5 mL)淬滅。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**241** (8.0 mg，15%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 573.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.40(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 3H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H)。

實例242a　3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**242a**



242a **242b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**218a** (800 mg，2.69 mmol，1.0當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼烷) (1.70 g，6.73 mmol，2.5當量)、$Pd_2(dba)_3$ (123 mg，0.13 mmol，0.05當量)、X-phos (128 mg，0.27 mmol，0.1當量)、乙酸鉀(528 mg，5.38 mmol，2.0當量)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在70℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:70甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈綠色固體狀之**242a** (740 mg，79%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 345.3。

實例242b 4-(5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**242b**

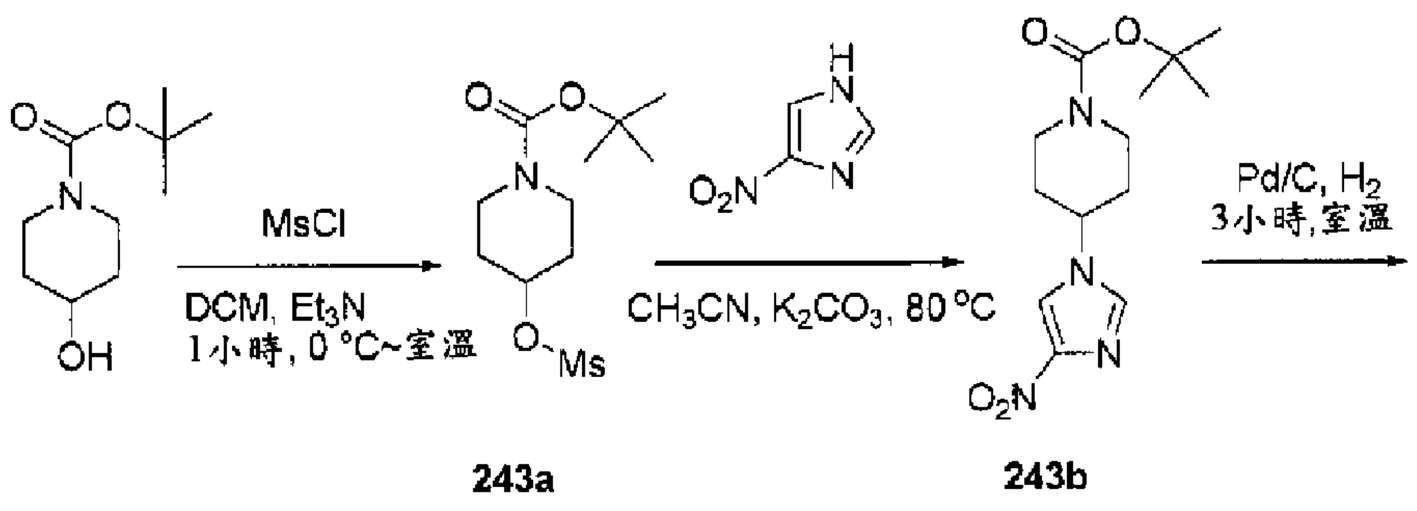
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**242a** (282 mg，0.82 mmol，1.5當量)、4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139a** (180 mg，0.55 mmol，1.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (45 mg，0.055 mmol，0.1當量)、乙酸鈉(90 mg，1.25 mmol，2.0當量)、K_3PO_4 (232 mg，1.25 mmol，2.0當量)、

乙腈(20 mL)及水(1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**242b** (150 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 512.3。

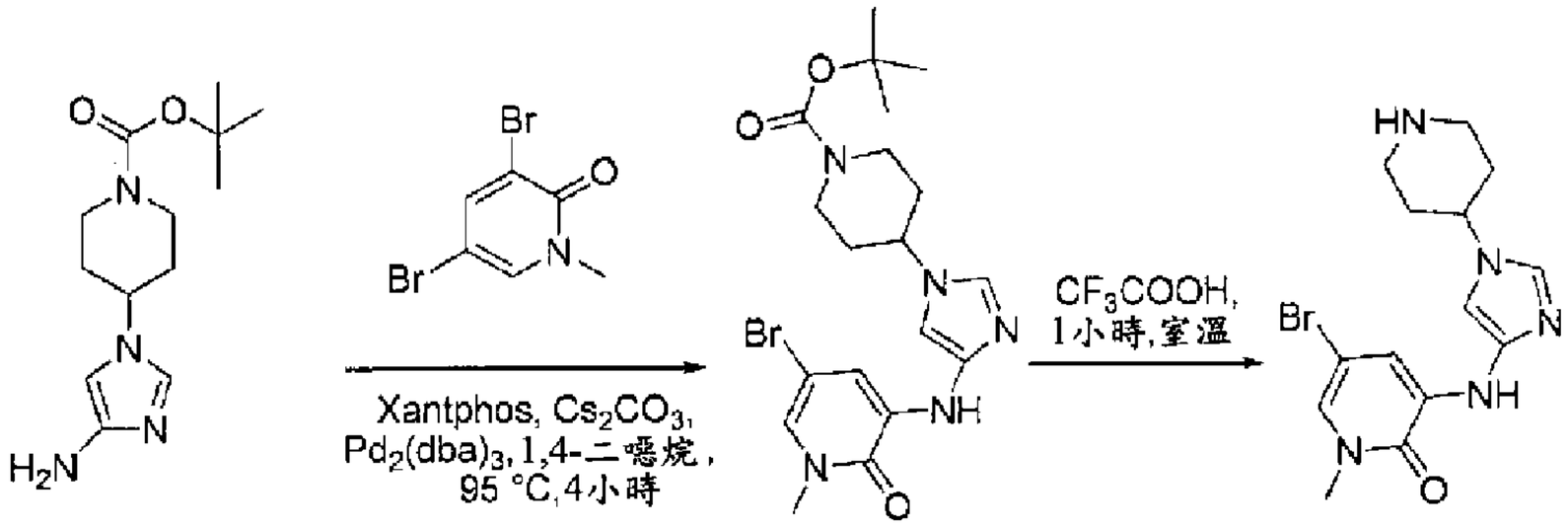
實例242　2-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**242**

向裝備有磁性攪拌器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**242b** (150 mg，0.29 mmol，1.0當量)、$NaBH_4$ (55 mg，1.46 mmol，5.0當量)及甲醇(10 mL)。所得混合物在室溫下攪拌20分鐘。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**242** (100 mg，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.04-8.03 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H)。

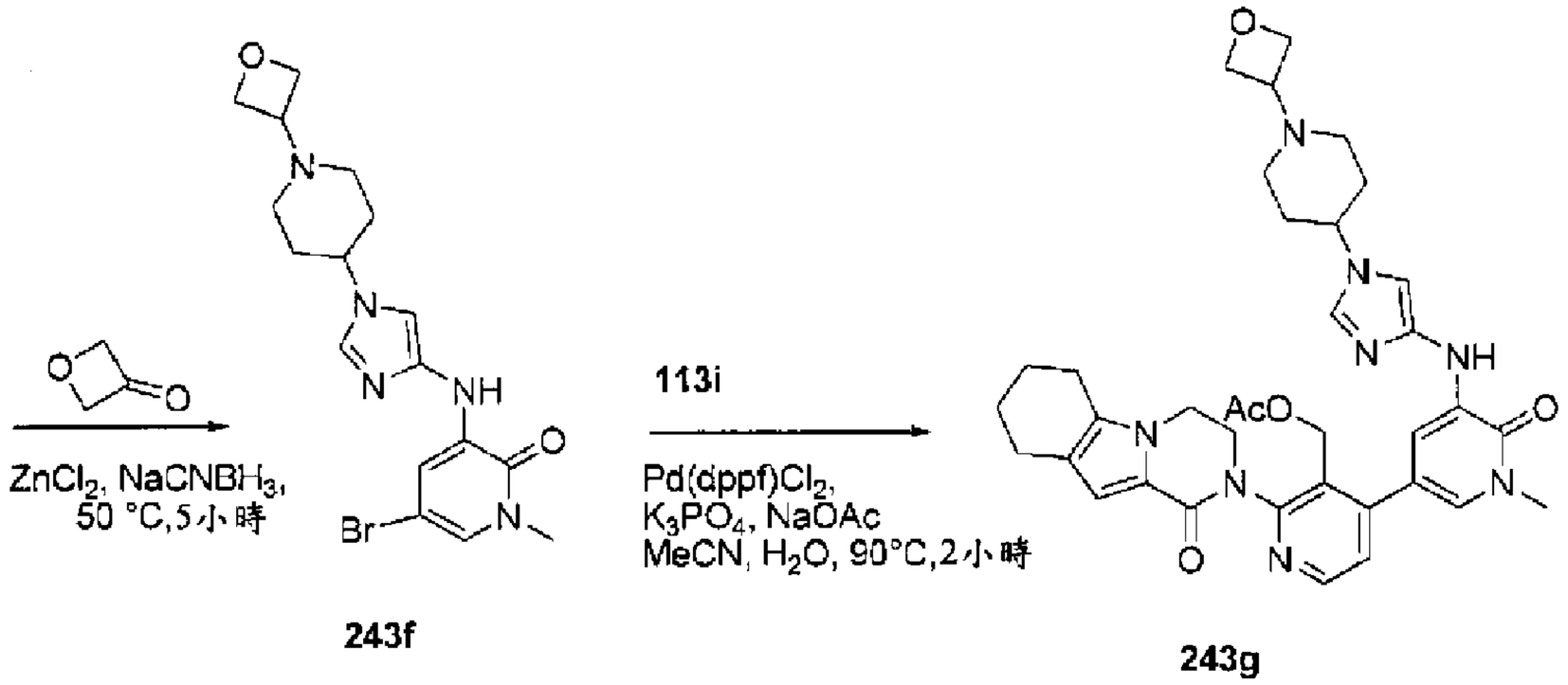
實例243a　4-(甲基磺醯基氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**243a**



243a 243b



243c 243d 243e



243f 243g

向0℃下4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(14.0 g，70.0 mmol)於三乙胺(9.9 g，98 mmol)及二氯甲烷(100 mL)中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯(11.2 g，98.0 mmol)。反應物達至周圍溫度且攪拌1小時。接著反應混合物用水(50 mL)淬滅。水層分離且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**243a**，其未經進一步純化即用於下一步中(19.5 g，100%)。MS-ESI: $[M\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 224.1

實例243b　4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**243b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**243a** (7.0 g，25.1 mmol)、DMF (120 mL)、4-硝基-1H-咪唑(2.80 g，25.1 mmol)及K_2CO_3 (6.9 g，50.2 mmol)。混合物在120℃下加熱隔夜。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用2:2:1乙酸乙酯/石油醚/二氯甲烷溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**243b** (2.4 g，32.4%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 297.3。

實例243c　4-(4-胺基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**243c**

100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**243b** (2.3 g，7.8 mmol)、10%鈀/碳(10%濕，230 mg)及乙醇(40 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌3小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**243c** (2.0 g，95%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 267.2。

實例243d　4-(4-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-1H咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯**243d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**243c** (2.3 g，8.6 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.3 g，8.6 mmol)、參-(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (789 mg，0.86 mmol)、XantPhos (994 mg，1.72 mmol)、Cs_2CO_3 (5.6 g，17.2 mmol)及1,4-二噁烷(80 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在95℃下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至20:1)溶離來純化，得到呈黃色油性固體狀之**243d** (2.3 g，59%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 452.3。

實例243e　5-溴-1-甲基-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基胺基)吡啶

-2(1H)-酮**243e**

243d (2.2 g，4.88 mmol)與三氟乙酸(20 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。其接著在減壓下濃縮，得到粗**243e** (1.5 g，88%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 352.2。

實例243f　5-溴-1-甲基-3-(1-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**243f**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**243e** (2.2 g，6.3 mmol)、$NaBH_3CN$ (995 mg，15.8 mmol)、氧雜環丁-3-酮(907 mg，12.6 mmol)、氯化鋅(2.1 g，15.8 mmol)及甲醇(60 mL)。反應混合物在50℃下攪拌5小時且在減壓下濃縮。向殘餘物添加水且所得混合物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層接著在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用含1%三乙胺之甲醇溶離來純化。含有所需產物之溶離份在減壓下濃縮。二氯甲烷添加至殘餘物中且所得懸浮液過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**243f** (800 mg，62%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 408.2。

實例243g　乙酸(4-(1-甲基-5-(1-(1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**243g**

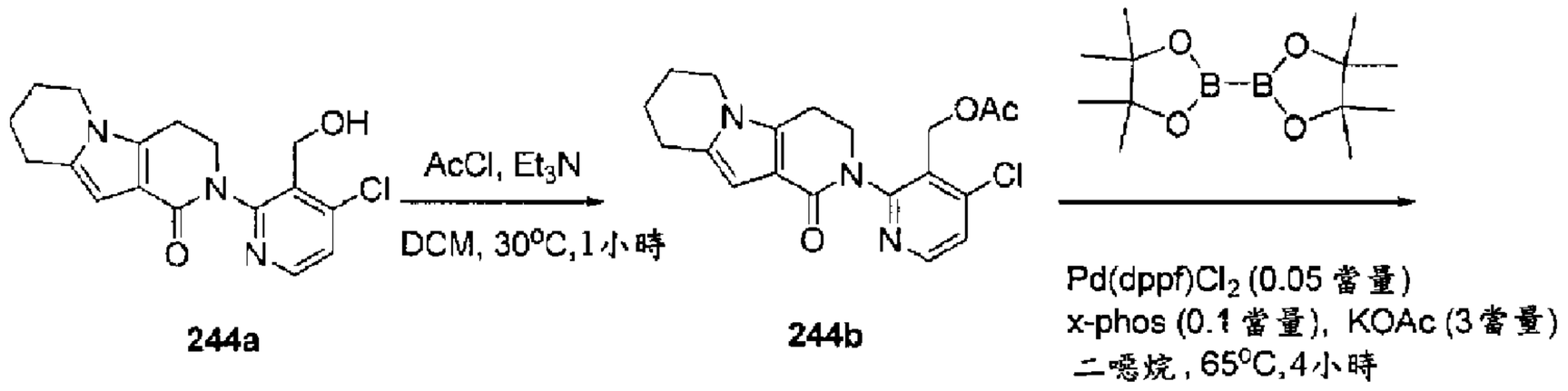
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**243f** (300 mg，0.74 mmol)、3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**113i** (567 mg，1.48 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (60.5 mg，0.074 mmol)、K_3PO_4 (314 mg，1.48 mmol)、乙酸鈉(201 mg，1.48 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10

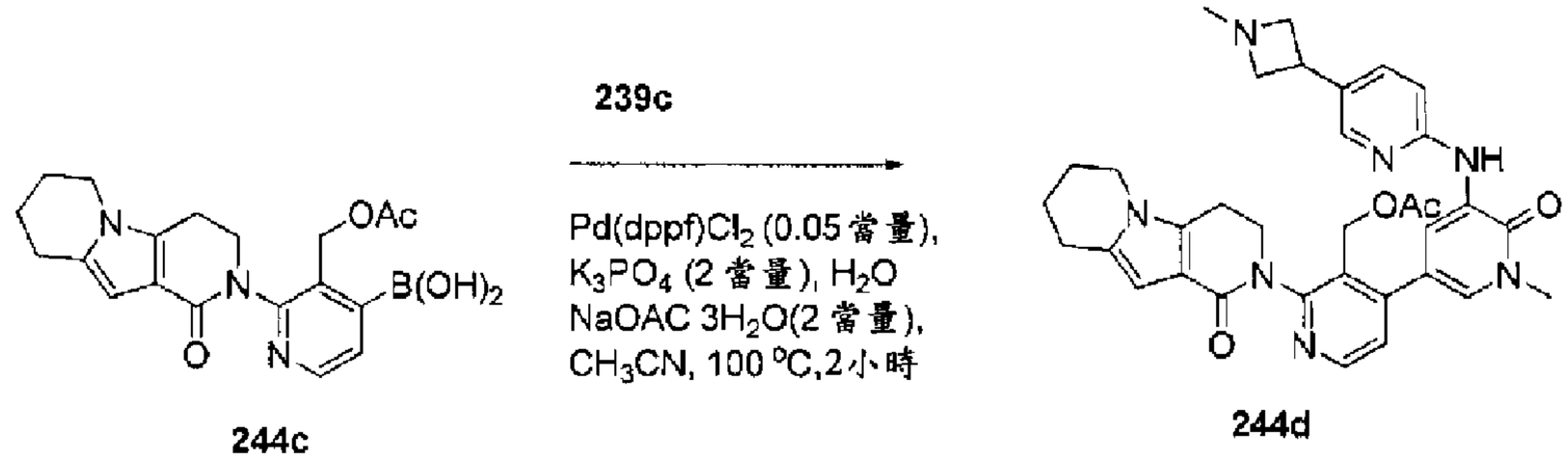
mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用含有0.5%三乙胺之1:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**243g** (100 mg，20%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 667.4。

實例243　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]咪唑-4-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**243**

243g (80 mg，0.12 mmol)及氫氧化鋰(100 mg，2.4 mmol)於異丙醇/THF/水(2:2:1，8 mL)中之混合物在35℃下攪拌30分鐘。反應混合物接著在減壓下濃縮。向殘餘物添加水且所得混合物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**243** (28.0 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 625.4。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J =3.0 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.11(d, J=1.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.14 (bs, 1H), 4.54 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.43-4.40 (m, 4H), 4.23-4.11 (m, 3H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.77-2.76 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 6H), 1.79-1.78 (m, 2H),1.69-1.66 (m, 2H)。

實例244a　2-(4-氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基)-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**244a**





在30℃下向4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139a** (1.0 g，3.0 mmol)於甲醇(30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(380 mg，9.0 mmol)。反應混合物再攪拌1小時且用水(10 mL)淬滅。其接著在減壓下濃縮且殘餘物用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機萃取物經無水Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之**244a** (920 mg，92%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 332.3。

實例244b　乙酸(4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**244b**

向**244a** (900 mg，2.7 mmol)及三乙胺(810 mg，8.1 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之混合物逐滴添加乙醯氯(630 mg，8.1 mmol)。反應混合物在30℃下攪拌1小時。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷溶離來純化，得到呈白色固體狀之**244b** (900 mg，90%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 374.2。

實例244c　3-(乙醯氧基甲基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)吡啶-4-基硼酸**244c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**244b** (900 mg，2.4 mmol)、Pin_2B_2 (3.05 g，12 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (98 mg，0.12 mmol)、X-phos (114 mg，0.24 mmol)、乙酸鉀(720 mg，7.2 mmol)及二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用5:1石油醚/乙酸乙酯(10 mL)洗滌，得到呈黃色固體狀之**244c** (1.0 g，純度：60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 384.1。

實例244d　乙酸(4-(1-甲基-5-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**244d**

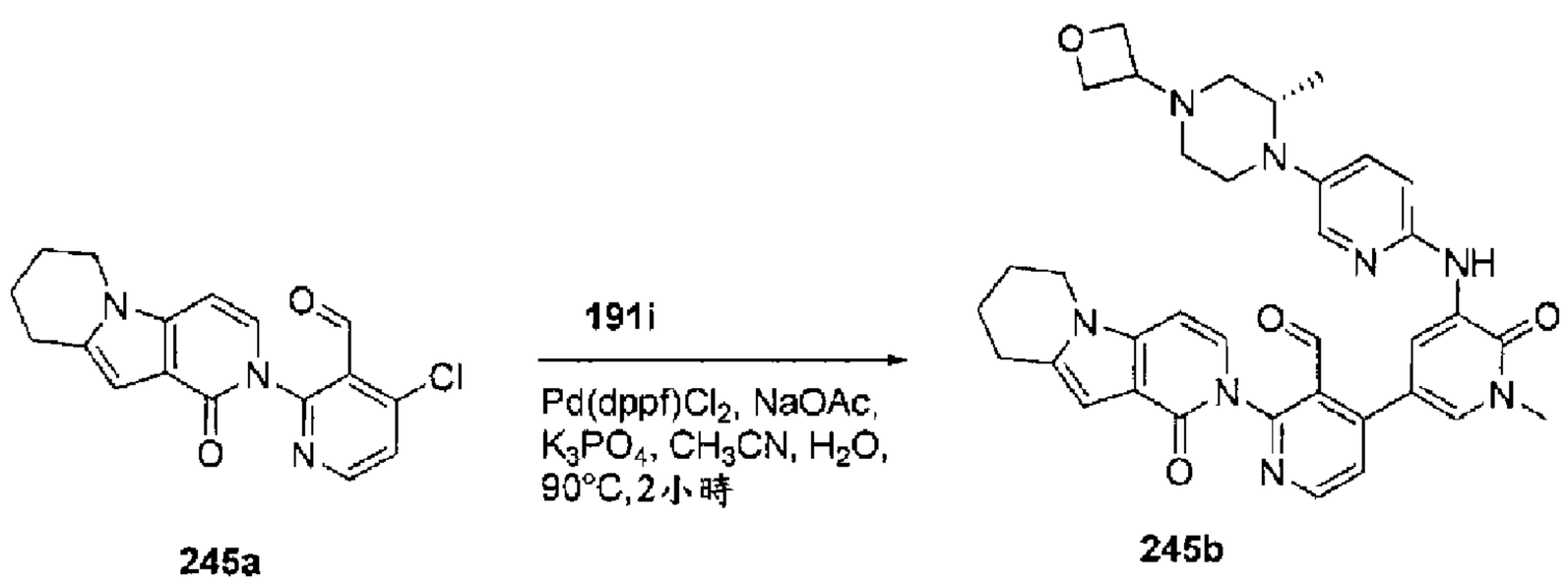
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**239c** (140 mg，0.40 mmol)、**244c** (230 mg，0.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg，0.020 mmol)、K_3PO_4 (180 mg，0.80 mmol)、三水合乙酸鈉(120 mg，0.80 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**244d** (90 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 608.3。

實例244　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**244**

244d (90 mg，0.15 mmol)及氫氧化鋰(60 mg，1.5 mmol)於THF/異丙醇(5:3，8 mL)及水(2 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合

物在真空中蒸發且殘餘物用水(3 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**244** (25 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 566.4。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.84-2.83 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H)。

實例245a 4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**245a**



245a **245b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入6,7,8,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**112d** (1.48 g，7.9 mmol，1.0當量)、2-溴-4-氯菸鹼醛(3.48 g，15.8 mmol，2.0當量)、CuI (1.50 g，7.9 mmol，1.0當量)、4,7-二甲氧基-1,10-啡啉(2.13 g，7.9 mmol，

1.0當量)、K_2CO_3 (2.18 g，15.8 mmol，2.0當量)及二噁烷(50 mL)。反應混合物在100℃下攪拌24小時。反應結束後，混合物過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:2乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈微黃色固體狀之**245a** (550 mg，21%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 328.1。

實例245b　4-氟-2-(1-甲基-5-(5-(4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-6-(1-側氧基-5,6,7,8-四氫-1H-吡咯并[3,4-b]吲哚嗪-2(3H)-基)苯甲醛**245b**

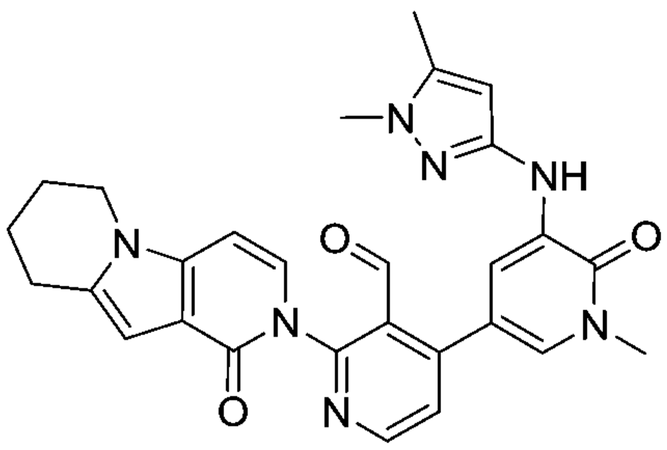
向裝備有回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**245a** (140 mg，0.42 mmol，1.0當量)、(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191i** (308 mg，0.63 mmol，1.5當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg，0.042 mmol，0.1當量)、乙酸鈉(70 mg，0.84 mmol，2.0當量)、K_3PO_4 (175 mg，0.84 mmol，2.0當量)、乙腈(20 mL)及水(1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**245b** (100 mg，36%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 647.4。

實例245　(*S*)-2-(3-(羥基甲基)-4-(1-甲基-5-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1(2H)-酮**245**

向裝備有磁性攪拌器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**245b** (100 mg，0.15 mmol，1.0當量)、$NaBH_4$ (29 mg，0.77 mmol，5.0當量)及甲醇

(10 mL)。所得混合物在室溫下攪拌20分鐘。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**245** (80 mg，79%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 649.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69-8.68 (m, 1H), 8.57 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.69 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.87 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 0.94 (d, *J*=5.5 Hz, 3H)。

實例246a　4-(5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**246a**



246a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-(1-側氧基-6,7,8,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**245a** (130 mg，0.39 mmol，1.0當量)、3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺

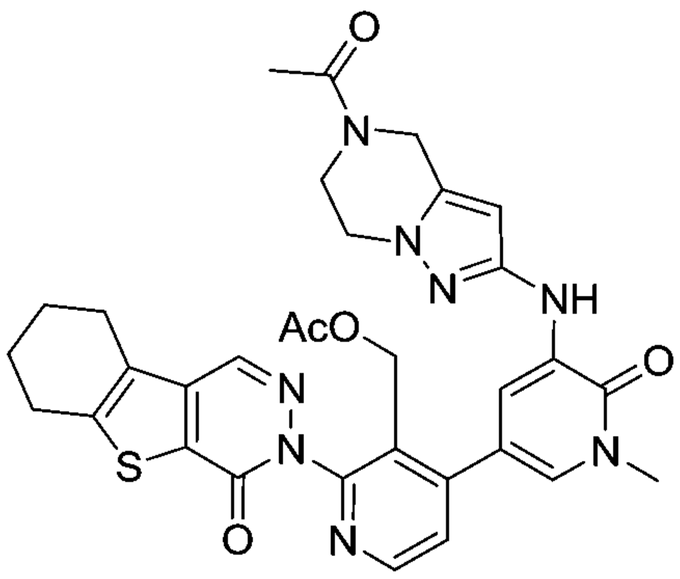
基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)吡啶-2(1H)-酮**218a** (600 mg，1.75 mmol，4.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (32 mg，0.040 mmol，0.1當量)、乙酸鈉(64 mg，0.78 mmol，2.0當量)、K_3PO_4 (165 mg，0.78 mmol，2.0當量)、乙腈(15 mL)及水(1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/乙醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**246a** (38 mg，19%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 510.3。

實例246　2-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**246**

向裝備有磁性攪拌器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**246a** (38 mg，0.074 mmol，1.0當量)、$NaBH_4$ (29 mg，0.37 mmol，5.0當量)及甲醇(5 mL)。所得混合物在室溫下攪拌20分鐘。其接著過濾且濾液濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(18 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 512.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 6.58-6.57 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 4.08 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H)。

實例247a　乙酸{4-[5-({5-乙醯基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫

雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-基}甲酯**247a**



247a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入3-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**209c** (183 mg，0.50 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-4-基}酮酸**230i** (200 mg，0.50 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (37 mg，0.05 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至20:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**247a** (100 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 641.2。

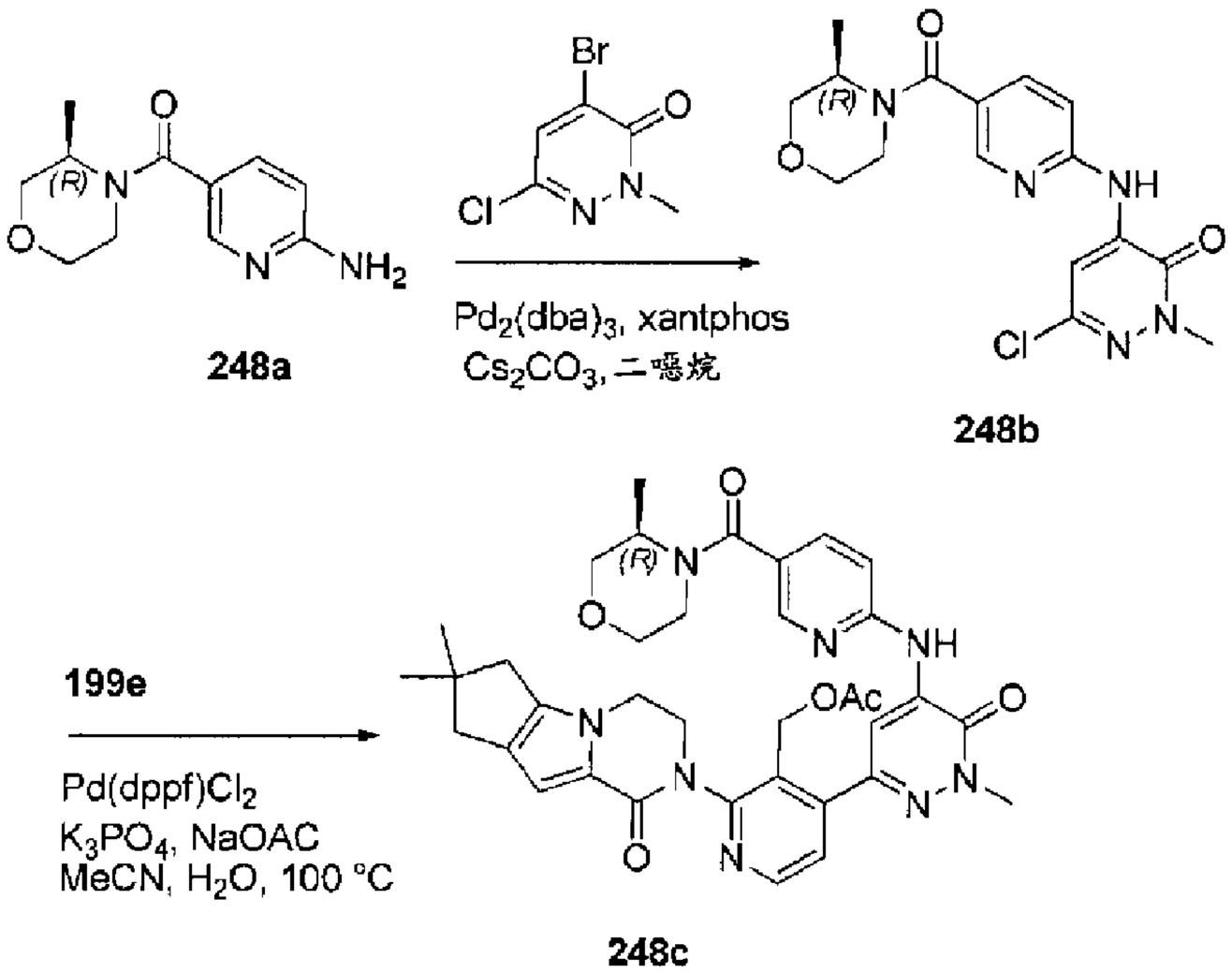
實例247 3-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**247**

乙酸{4-[5-({5-乙醯基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺

基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-基}甲酯**247a** (100 mg，0.16 mmol)及氫氧化鋰(96 mg，4.0 mmol)於異丙醇/THF/水(2:2:1，10 mL)中之混合物在35℃下攪拌30分鐘。混合物在減壓下濃縮。向殘餘物添加水(5 mL)且所得混合物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層接著在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**247** (51 mg，53%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 599.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, T=80℃) δ 8.54-8.51 (m, 1H), 8.38 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.48 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 4H)。

實例248a　(*R*)-(6-胺基吡啶-3-基)(3-甲基嗎啉基)甲酮**248a**

向(*R*)-3-甲基嗎啉(2.02 g，20 mmol)於乙醇(25 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (3.33 g，17.4 mmol)、羥基苯并三唑(HOBt) (2.35 g，17.4 mmol)及6-胺基菸鹼酸(2.0 g，14.5 mmol)。在室溫下攪拌18小時後，反應懸浮液過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用3:1乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈白色固體狀之**248a** (1.6 g，36%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 222.3。



實例248b　6-氯-2-甲基-4-[(5-{[(*3R*)-3-甲基嗎啉-4-基]羰基}吡啶-2-基)胺基]-2,3-二氫噠嗪-3-酮**248b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(50 mL)、**248a** (330 mg，1.5 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮 (446 mg，2.0 mmol)、碳酸銫 (978 mg，3.0 mmol)、Xantphos (88 mg，0.15 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (68 mg，0.075 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱4小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(3×30 mL)洗滌且合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(2:1至1:2)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**248b** (430 mg，79%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 364.3。

實例248c　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-{[(*3R*)-3-甲基嗎啉-4-基]羰基}吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基}吡啶-3-

基)甲酯**248c**

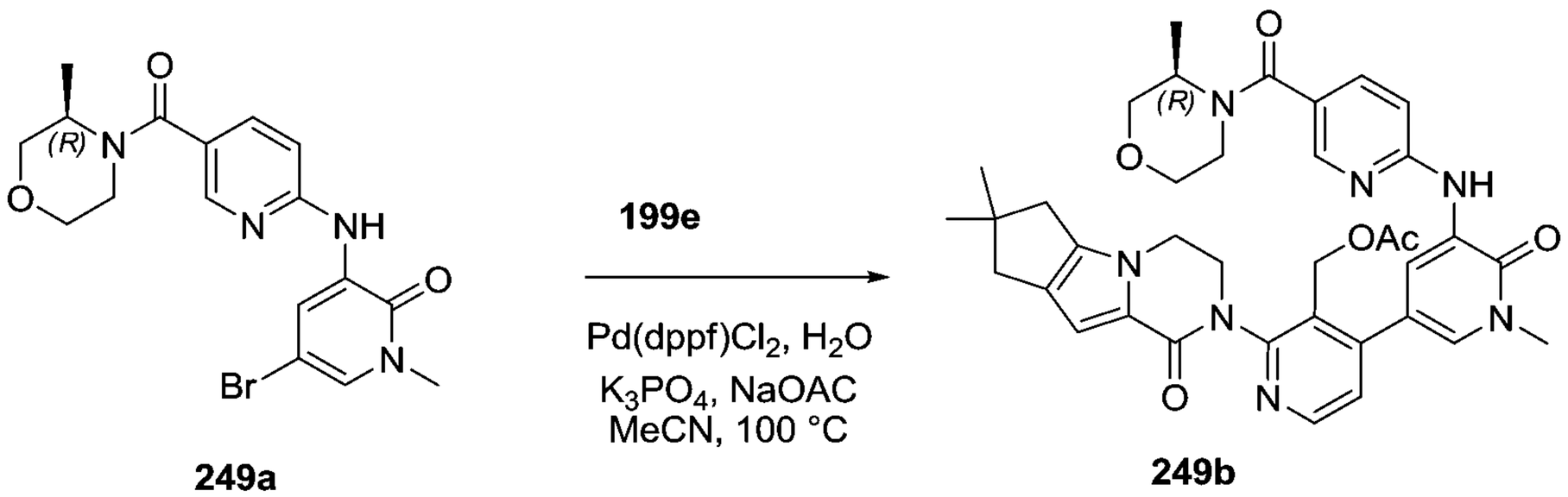
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**248b** (364 mg，1.0 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (596 mg，1.5 mmol)、K_3PO_4 (424 mg，2.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (73 mg，0.10 mmol)、乙酸鈉(164 mg，2.0 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在100℃下加熱2.5小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(50 mL)及水(50 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下濃縮且深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80:1至50:1)溶離來純化，得到呈黃色油狀之**248c** (250 mg，37%)。MS-ESI: [M+H]+681.3。

實例248　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**248**

在室溫下向**248c** (250 mg，0.37 mmol)於THF/異丙醇/水(2.5/2/0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(86 mg，3.6 mmol)。反應物攪拌3小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至水(20 mL)中且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物固體藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**248** (110 mg，48%)。MS-ESI:

[M+H]+639.3。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 4H), 4.02-3.88 (m, 重疊, 6H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例249a　(*R*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(3-甲基嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**249a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(15 mL)、(*R*)-(6-胺基吡啶-3-基) (3-甲基嗎啉基)甲酮**248a** (332 mg，1.5 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(480 mg，1.8 mmol)及碳酸銫(978 mg，3.0 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液3分鐘後，添加Xantphos (87 mg，0.15 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (69 mg，0.075 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×50 mL)洗滌且合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(2:1至1:2)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**249a** (430 mg，

70%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 407.3。

實例249b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-{[(*3R*)-3-甲基嗎啉-4-基]羰基}吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**249b**

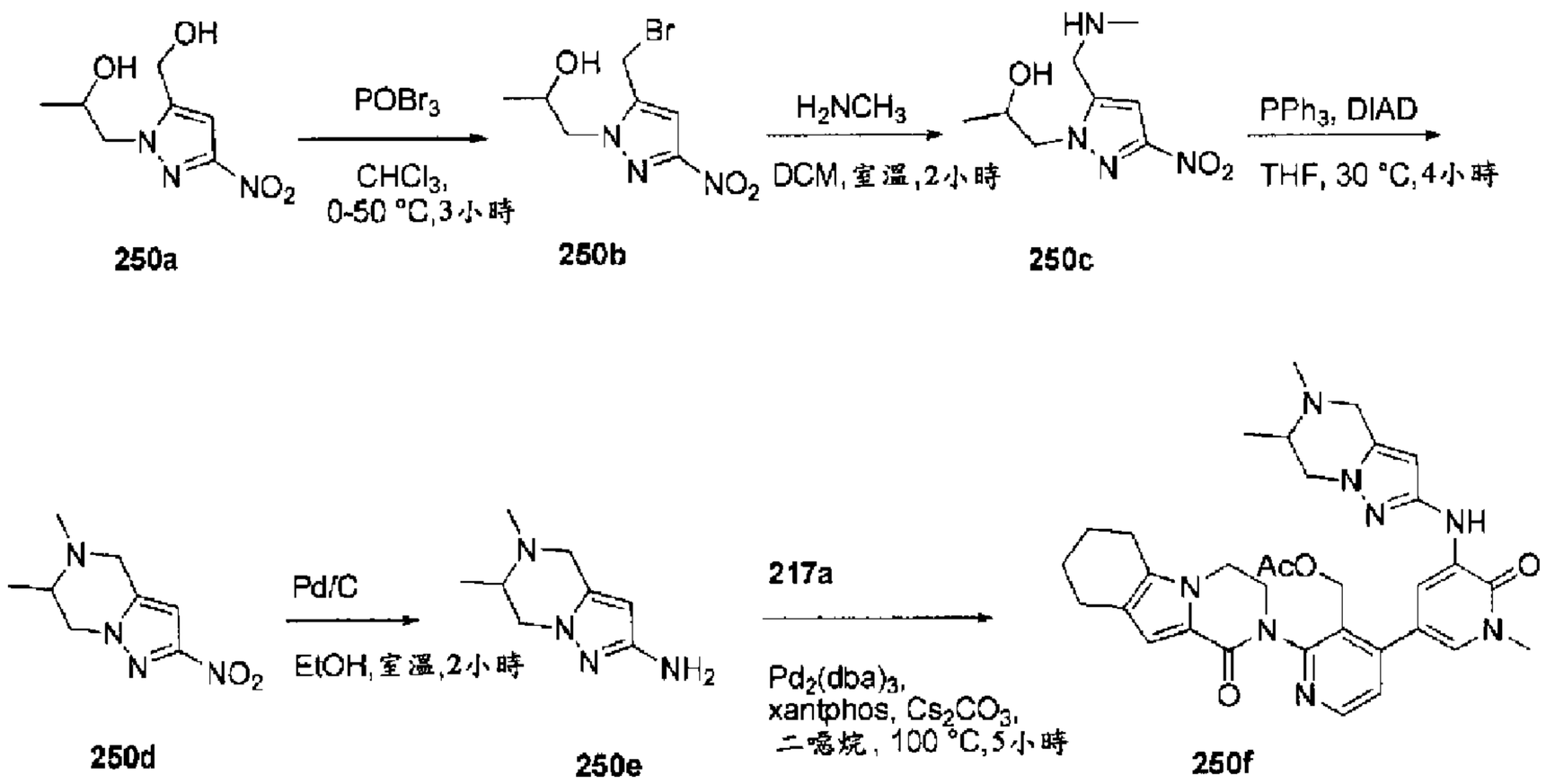
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**249a** (407 mg，1.0 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (800 mg，2.0 mmol)、K_3PO_4 (424 mg，2.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (73 mg，0.1 mmol)、乙酸鈉(164 mg，2.0 mmol)、乙腈(8 mL)及水(0.2 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱1.5小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(20 mL)及水(20 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**249b** (200 mg，29%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 680.1。

實例249　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**249**

在室溫下向**249b** (204 mg，0.30 mmol)於THF/異丙醇/水(3/3/0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(72 mg，3 mmol)。反應物攪拌3小時

後，LCMS指示反應結束。混合物在減壓下濃縮且殘餘物用水(10 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC (A：含1% NH_4HCO_3之水，B：乙腈)來純化，得到呈白色固體狀之**249** (85 mg，44%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 638.3。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=2.0, 6.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.40-4.27 (m, 4H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.74 (S, 3H), 3.55-3.46 (m, 重疊, 4H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例250a 1-(5-(羥基甲基)-3-硝基-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-醇**250a**



250a 250b 250c 250d 250e 250f

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入(3-硝基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇(0.57 g，4.0 mmol)、Cs_2CO_3 (261 mg，0.8 mmol)及2-甲基環氧乙烷(20 mL)。混合物在30℃下攪拌2天。混合物冷卻至室溫且

用二氯甲烷(100 mL)稀釋。所得混合物過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**250a** (0.40 g，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 202.3。

實例250b　1-(5-(溴甲基)-3-硝基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇**250b**

經30分鐘向在0℃下冷卻之**250a** (4.0 g，20.0 mmol)於氯仿(100 mL)中之混合物添加$POBr_3$ (22.9 g，80 mmol)於氯仿(20 mL)中之溶液，同時維持內部溫度低於5℃。反應混合物升溫至50℃且在此溫度下攪拌3小時。其接著冷卻至0℃且用水淬滅。有機層分離且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**250b** (3.3 g，62%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 264.1。

實例250c　1-(5-((甲基胺基)甲基)-3-硝基-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-醇**250c**

向**250b** (3.0 g，11.4 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加CH_3NH_2溶液(3.0 g，34.2 mmol，35%水溶液)。此反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**250c** (1.9 g，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 215.3。

實例250d　5,6-二甲基-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**250d**

經30分鐘之時間向在0℃下冷卻之**250c** (1.129 g，5.27 mmol)及三苯基膦(4.14 g，15.8 mmol)於無水THF (40 mL)中之混合物添加偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD) (3.19 g，15.8 mmol)於THF (15 mL)中之溶液，同時維持內部溫度低於5℃。反應混合物升溫至30℃且在此溫度下攪

拌5小時。混合物接著用水(50 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×80 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**250d** (0.83 g，80%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 197.2。

實例250e 5,6-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**250e**

向**250d** (550 mg，2.8 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加阮尼Ni (約600 mg)。向反應物饋入氫氣(經由氣球)且在室溫下攪拌2小時。其接著經CELITE®塞過濾且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**250e** (400 mg，86%)，其未經進一步純化直接用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 167.3。

實例250f 乙酸(4-(5-(5,6-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**250f**

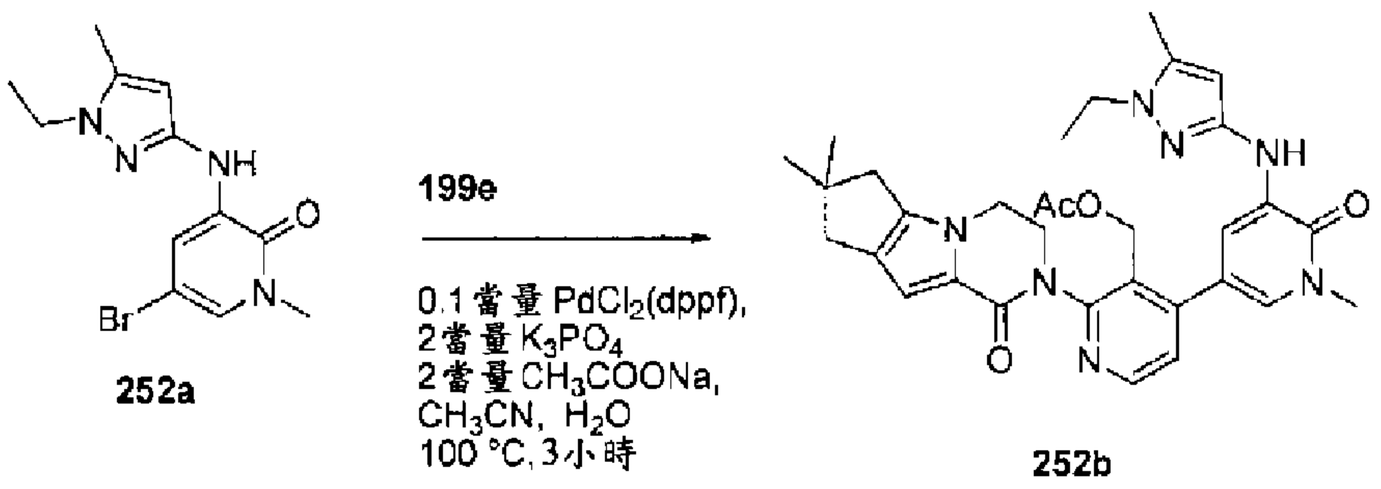
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入乙酸(4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**217a** (525 mg，1.0 mmol)、**250e** (166 mg，1.0 mmol)、碳酸銫(652 mg，2.0 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液30分鐘後，添加xantphos (116 mg，0.20 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (92 mg，0.10 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×30 mL)洗滌且合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80:1至30:1)溶離

來純化，得到呈黃色固體狀之**250f** (80 mg，13%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 611.4。

實例250　2-[4-[5-[(5,6-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**250**

向**250f** (75 mg，0.123 mmol)於THF/異丙醇/水(4/2/2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(15 mg，0.62 mmol)。混合物在30℃下攪拌1小時。反應結束後，混合物在減壓下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**250** (40 mg，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 569.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.03 (t, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.81-1.80 (m, 2H), 1.24 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例252a　5-溴-3-(1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**252a**



向100 mL圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**115a** (800 mg，2.83 mmol)、溴乙烷(216 mg，1.98 mmol)、K_2CO_3 (780 mg，5.66 mmol)及DMF (20 mL)。混合物在85℃下加熱隔夜。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**252a** (298 mg，37%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 311.0。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.27 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

實例252b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{5-[(1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**252b**

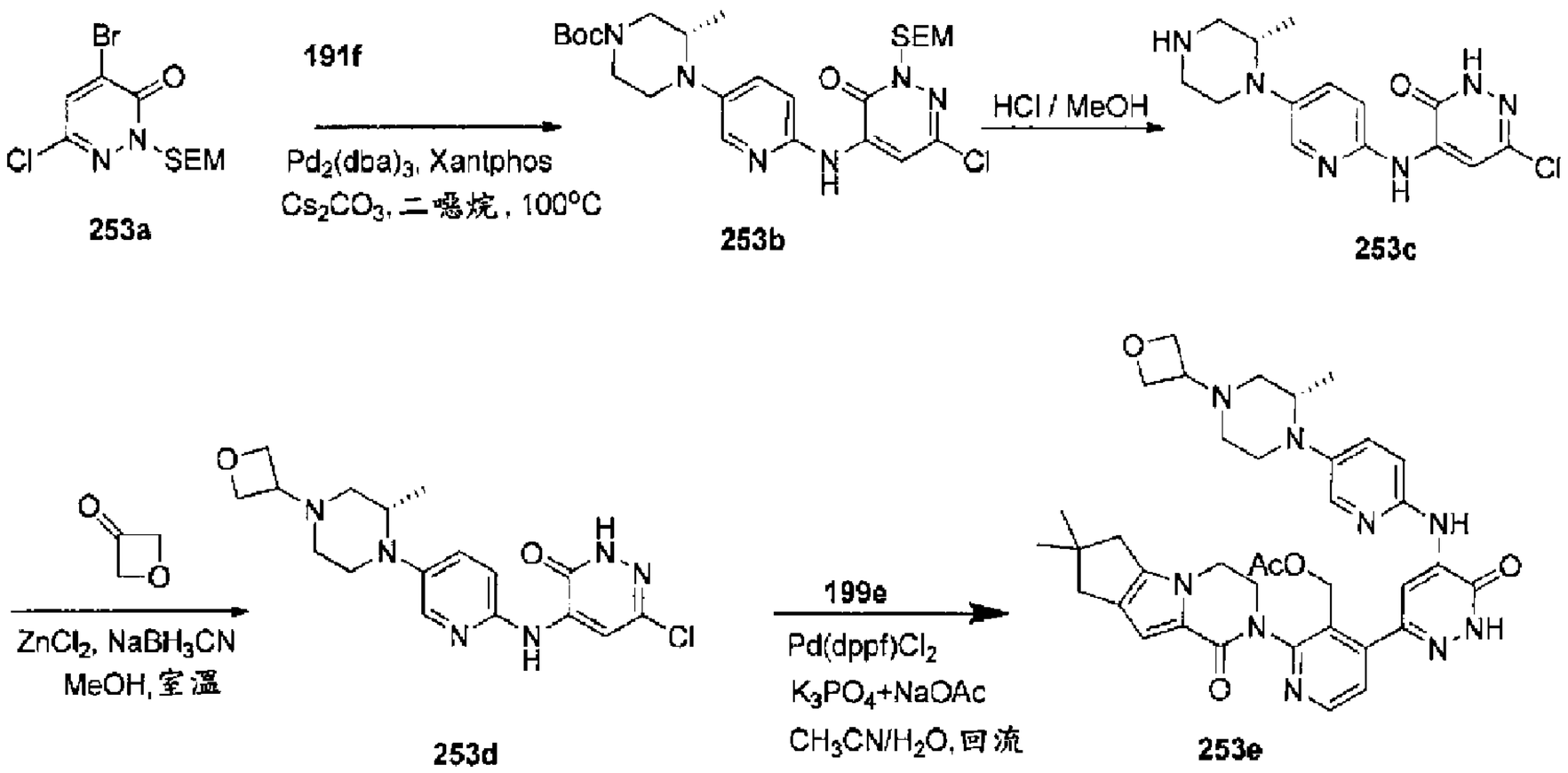
向裝備有回流冷凝器之圓底燒瓶饋入**252a** (200 mg，0.64 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (309 mg，0.64 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (52.5 mg，0.060 mmol)、K_3PO_4 (333 mg，1.29 mmol)、乙酸鈉(105 mg，1.29 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**252b** (120 mg，27.6%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 584.3。

實例252 3-[4-[5-[(1-乙基-5-甲基-吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環

戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**252**

252b (120 mg，0.21 mmol)及氫氧化鋰(23 mg，0.82 mmol)於THF (6 mL)、異丙醇(4 mL)及水(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌0.5小時。其接著在減壓下濃縮且殘餘物用水(5 mL)稀釋。所得混合物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**252** (52 mg，47%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 542.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1 H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.97 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 3H), 3.93-3.85 (m, 3H), 3.59 (s, 3 H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.19 (s, 3 H), 1.27-1.23 (m, 重疊, 9 H)。

實例253a 4-溴-6-氯-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)噠嗪-3(2H)-酮**253a**



裝備有磁性攪拌器之500 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入無水DMF (150 mL)及4-溴-6-氯-噠嗪-3(2H)-酮(10.0 g，47.8 mmol)。反

應混合物冷卻至0℃且添加氫化鈉。反應物在0℃下攪拌20分鐘。此後，添加2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯(11.9 g，71.6 mmol)且移除冷卻浴，且反應物在室溫下攪拌3小時。反應物接著用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)淬滅。混合物用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取。萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由急驟層析來純化，得到呈黃色油狀之**253a**，產率56% (9.00 g)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.79 (t, 2H, *J*=5.4 Hz), 0.96 (t, 2H, *J*=5.4 Hz), 0.01 (s, 9H)。

實例253b　(*S*)-4-(6-(6-氯-3-側氧基-2-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)-甲基)-2,3-二氫噻嗪-4-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**253b**

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入(*S*)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**191f** (580 mg，2.0 mmol)、**253a** (1.36 g，4.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (180 mg，0.20 mmol)、Xantphos (230 mg，0.40 mmol)、Cs_2CO_3 (1.3 g，4.0 mmol)及二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用4:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**253b** (1.0 g，91%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 551.2。

實例253c　(*S*)-6-氯-4-(5-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮**253c**

向50 mL圓底燒瓶饋入**253b** (551 mg，1.0 mmol)、濃HCl (2 mL)及甲醇(10 mL)。混合物在室溫下攪拌隔夜。其接著在減壓下濃縮，

得到**253c**，其未經進一步純化直接用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 321.1。

實例253d　(*S*)-6-氯-4-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)噠嗪-3(2H)-酮**253d**

向裝備有磁性攪拌器之50 mL圓底燒瓶饋入**253c** (321 mg，1.0 mmol)、3-氧雜環丁酮(142 mg，2.0 mmol)、$NaBH_3CN$ (125 mg，2.0 mmol)、$ZnCl_2$ (272 mg，2.0 mmol)及甲醇(10 mL)。混合物在室溫下攪拌隔夜且在減壓下濃縮。水(20 mL)添加至殘餘物且所得混合物用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**253d** (210 mg，56%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 377.3。

實例253e　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[5-({5-[(*2S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基]吡啶-3-基)甲酯**253e**

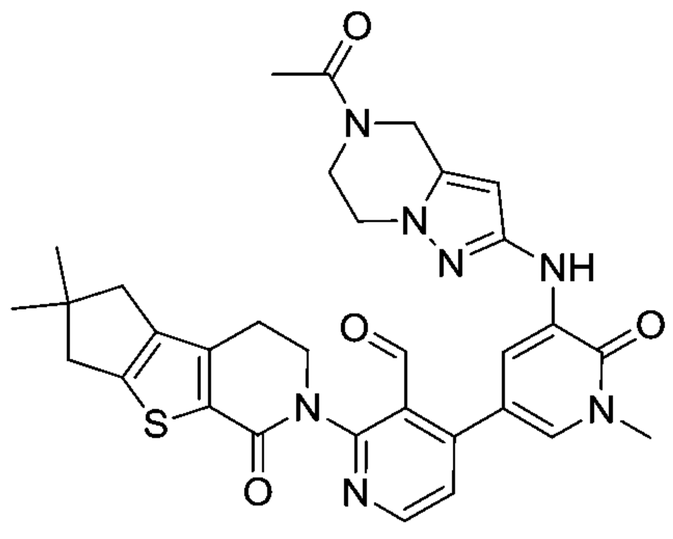
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**253d** (172 mg，0.46 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (0.91 g，2.29 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (195 mg，0.92 mmol)、乙酸鈉(75 mg，0.050 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到

呈褐色固體狀之**253e** (100 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 694.3。

實例253　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-1H-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮 **253**

向裝備有磁性攪拌器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**253e** (92 mg，0.13 mmol)、氫氧化鋰(16 mg，0.65 mmol)、THF (2 mL)、異丙醇(2 mL)及水(0.5 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時。其接著在減壓下濃縮。水(10 mL)添加至殘餘物且所得混合物用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**253** (22 mg，26%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 652.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=3.0 Hz, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.74-4.68 (m, 3H), 4.65-4.58 (m, 3H), 4.26-4.14 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 3H), 2.53-2.47 (m, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.09 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

實例254a　4-[5-({5-乙醯基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**254a**



254a

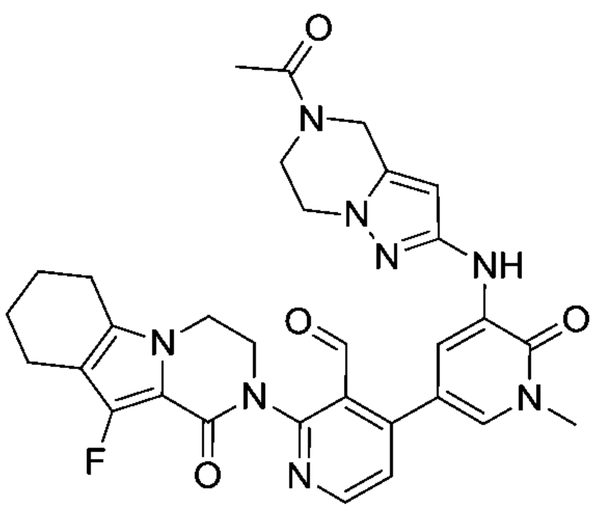
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入3-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**209d** (344 mg，0.83 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a** (202 mg，0.56 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (20 mg，0.028 mmol)、K_3PO_4 (235 mg，1.11 mmol)、乙酸鈉(91 mg，1.11 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到**254a** (400 mg，粗物質)，其未經進一步純化直接用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 612.3。

實例254　3-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮**254**

向**254a** (98 mg，0.16 mmol)於甲醇及二氯甲烷中之溶液中添加$NaBH_4$ (13 mg，0.33 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物用NH_4Cl水溶液(5 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃

取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**254** (53 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 613.9。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, T=80℃) δ 8.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 7.33 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.67-4.63 (m, 3H), 4.46-4.45 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)。

實例255a 4-(5-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**255a**



255a

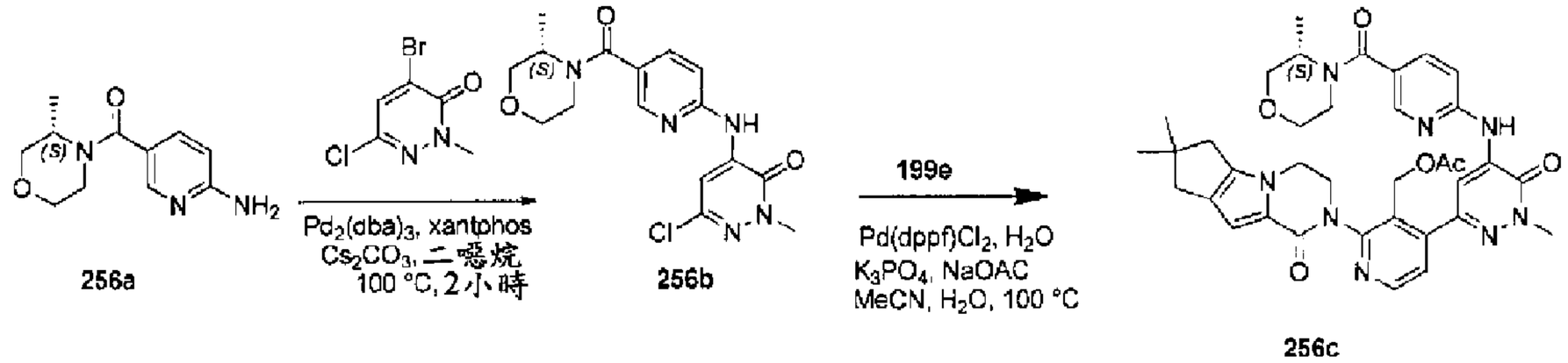
根據實例246中所述之程序且以4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (200 mg，0.575 mmol)及3-(5-乙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-2(1H)-酮**209d** (356 mg，0.863 mmol)為起始物，獲得呈紅色油狀之**255a** (320 mg，93%)。MS-ESI: $[M+H]^+$599.3。

實例255 2-[4-[5-[(5-乙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-

2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-10-氟-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**255**

根據實例254中所述之程序且以**255a** (200 mg，0.334 mmol)為起始物，獲得呈白色固體狀之**255** (55.5 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 601.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, T=80℃) δ 8.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.70-4.63 (m, 3H), 4.46 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.10-3.86 (m, 重疊, 8H), 3.58 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 4H)。

實例256a (*S*)-(6-胺基吡啶-3-基)(3-甲基嗎啉基)甲酮**256a**



在室溫下向(*S*)-3-甲基嗎啉(1.5 g，15.0 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加EDCI (3.33 g，17.4 mmol)、HOBt (2.35 g，17.4 mmol)及6-胺基菸鹼酸(2.07 g，15.0 mmol)。攪拌18小時後，所得懸浮液過濾。固體藉由矽膠管柱層析，用2:1石油醚/乙酸乙酯至連續乙酸乙酯溶離來純化，得到呈白色固體狀之**256a** (1.0 g，30%)。MS-ESI: 222.3 $(M+H)^+$。

實例256b (*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(3-甲基嗎啉-4-羰基吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**256b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(10 ml)、 **256a** (111 mg，0.50 mmol)、 4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(134 mg，0.60 mmol)、碳酸銫(326 mg，1.0 mmol)、Xantphos (29 mg，0.05 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (23 mg，0.025 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(3×30 mL)洗滌且合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(2:1至1:2)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**256b** (140 mg，77%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 364.3。

實例256c 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-{[(*3S*)-3-甲基嗎啉-4-基]羰基}吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基}吡啶-3-基)甲酯**256c**

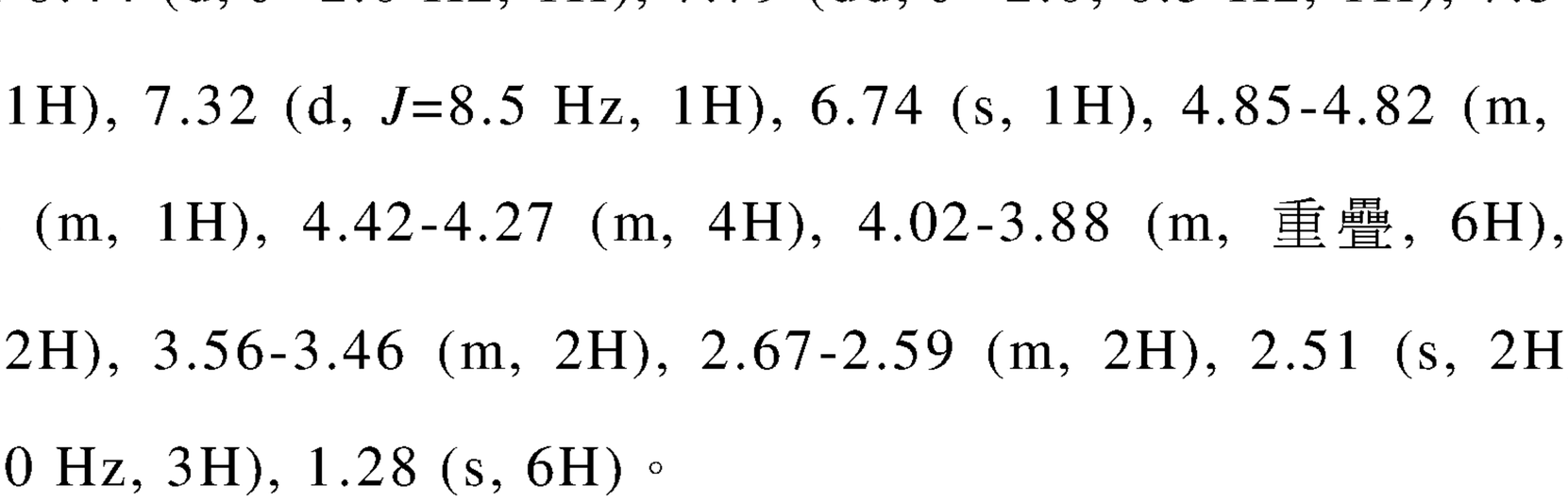
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**256b** (140 mg，0.38 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (159 mg，0.40 mmol)、K_3PO_4 (85 mg，0.40 mmol)、乙酸鈉(33 mg，0.40 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (15 mg，0.020 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱2.5小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且用二氯甲烷(30 mL)及水(30 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由

矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷:甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**256c** (90 mg，35%) 。MS-ESI: $[M+H]^+$ 681.3。

實例256 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**256**

在室溫下向**256c** (90 mg，0.13 mmol)於THF/異丙醇/水(2.0/1/0.5 ml)中之溶液中添加氫氧化鋰(31 mg，1.3 mmol)。反應物攪拌3小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至水(15 mL)中且用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**256** (40 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 639.3。^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.86 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=2.0, 6.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 4H), 4.02-3.88 (m, 重疊, 6H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例257 (*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(3-甲基嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**257a**



257a **257b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入(*S*)-(6-胺基吡啶-3-基)(3-甲基嗎啉基)甲酮(222 mg，1.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(320 mg，1.2 mmol)、碳酸銫(652 mg，2 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液10分鐘後，添加Xantphos (58 mg，0.10 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (46 mg，0.050 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×30 mL)洗滌且合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(2:1至1:2)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**257a** (280 mg，69%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 407.3。

實例257b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-{[(*3S*)-3-甲基嗎啉-4-基]羰基}吡啶-2-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**257b**

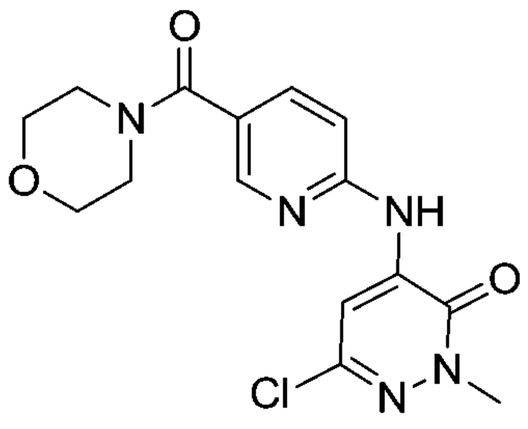
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**257a** (203 mg，0.50 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (640 mg，1.6 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (18 mg，0.025 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.2 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2.5小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘

餘物用二氯甲烷(20 mL)及水(20 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黑色固體狀之**257b** (160 mg，47%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 680.1。

實例257 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**257**

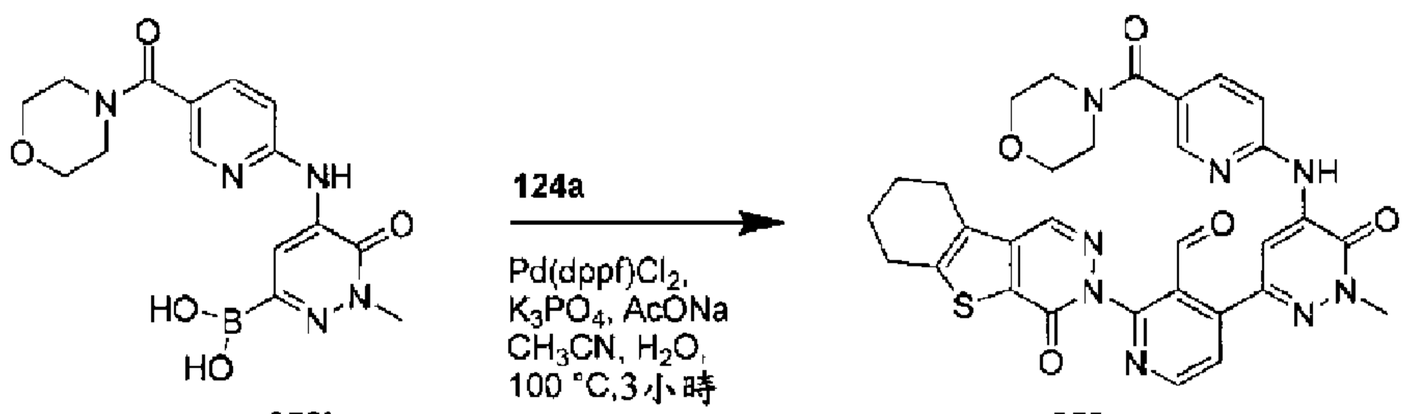
在室溫下向**257b** (157 mg，0.23 mmol)於THF/異丙醇/水(2/2/0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(55 mg，2.3 mmol)。反應物攪拌3小時後，LCMS指示反應結束。混合物傾倒至水(15 mL)中且用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物固體藉由逆相製備型HPLC (A：含1‰ NH_4HCO_3之水；B：乙腈)來純化，得到呈黃色固體狀之**257** (52 mg，35%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 668.3。^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.94 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=2.0, 6.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.41-4.27 (m, 4H), 3.99-3.89 (m, 3H), 3.74-3.66 (m, 重疊, 5H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例258a 6-氯-2-甲基-4-({5-[(嗎啉-4-基)羰基]吡啶-2-基}胺基)-2,3-二氫噠嗪-3-酮**258a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(40 mL)、(6-胺基吡啶-3-基)(嗎啉基)-甲酮(2.07 g，10.0 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮**111a** (3.35 g，15.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (915 mg，1.0 mmol)、XantPhos (578 mg，1.0 mmol)及碳酸銫(6.52 g，20 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱8小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×20 mL)洗滌。合併之濾液經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**258a** (2.45 g，51%)。MS: $[M+H]^+$ 350.1。

實例258b　1-甲基-5-(5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基硼酸**258b**



258b　　**258c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**258a** (2.0 g，5.73 mmol，1.0當量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼咗) (7.56 g，28.6 mmol，5.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2$ (465

mg，0.57 mmol，0.1當量)、X-phos (461 mg，1.14 mmol，0.2當量)、乙酸鉀(1.11 g，11.4 mmol，2.0當量)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在50℃下加熱6小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用1:3乙酸乙酯/石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之**258b** (1.70 g，83%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS: $[M+H]^+$ 360.1。

實例258c　4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**258c**

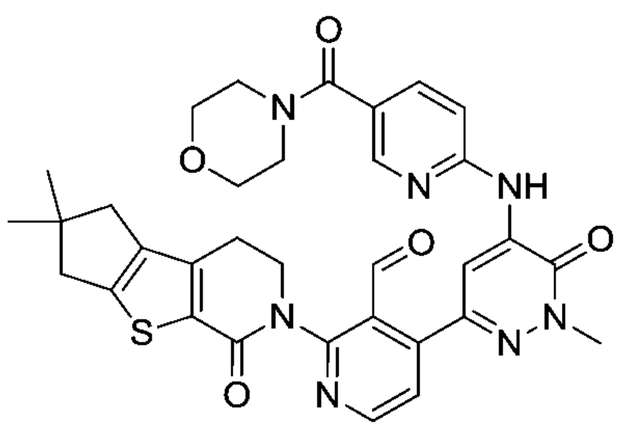
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-甲醛**124a** (100 mg，0.29 mmol)、**258b** (128 mg，0.36 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (24 mg，0.031 mmol)、K_3PO_4 (123 mg，0.58 mmol)、乙酸鈉(57 mg，0.58 mmol)、乙腈(30 mL)及水(3 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下攪拌3小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3石油/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**258c** (45 mg，25%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 625.2。

實例258　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**258**

258c (45 mg，0.071 mmol)、$NaBH_4$ (8 mg，0.21 mmol)及甲醇(7 mL)之混合物在室溫下攪拌2小時。接著反應混合物用水(5 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈

黃色固體狀之**258** (24 mg，53%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 627.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.67 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.85 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 8H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H),1.94-1.83 (m, 4H)。

實例259a　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(嗎啉-4-基)羰基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基噠嗪-3-基]吡啶-3-甲醛**259a**



259a

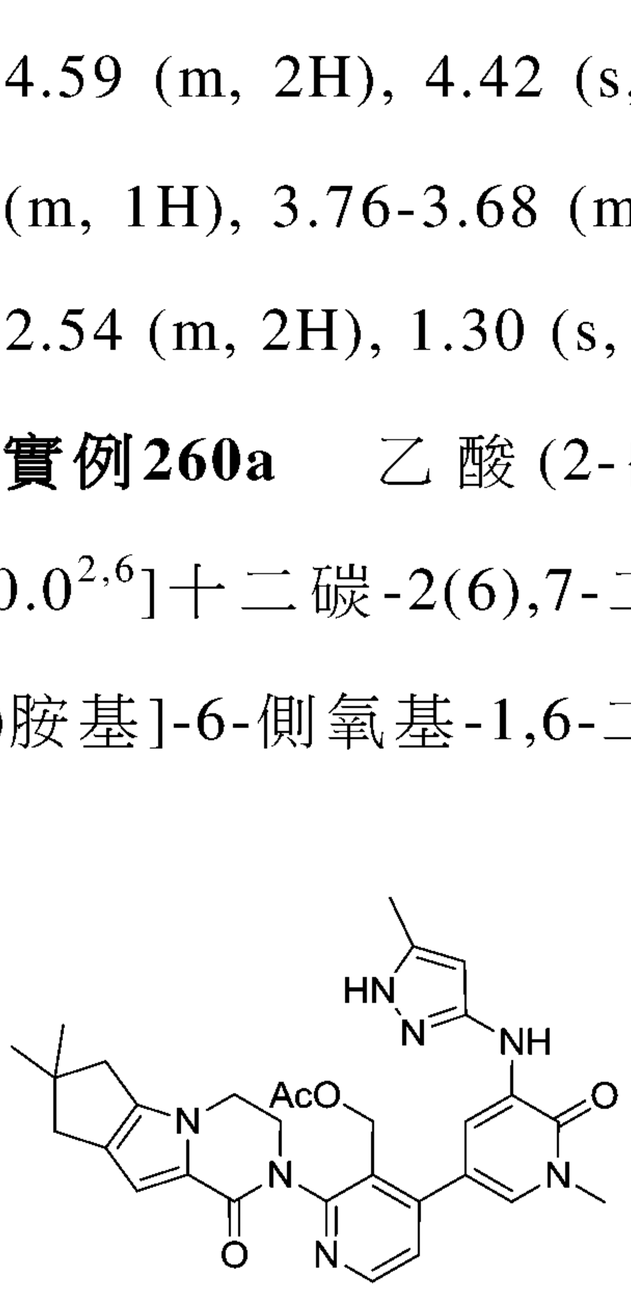
向裝備有回流冷凝器之圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a** (144 mg，0.40 mmol)、1-甲基-5-(5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基硼酸**258a** (215 mg，0.60 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (16 mg，0.020 mmol)、三水合K_3PO_4 (207 mg，0.80 mmol)、乙酸鈉(66 mg，0.80 mmol)、乙腈(15 mL)及水(1.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下攪拌2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲

醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**259a** (80 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 640.3。

實例259　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮**259**

259a (80 mg，0.12 mmol)、$NaBH_4$ (14 mg，0.36 mmol)及甲醇(5 mL)之混合物在室溫下攪拌1小時。其接著用鹽水(5 mL)淬滅且在減壓下蒸發。殘餘物用二氯甲烷(2×10 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**259** (38 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 642.8。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 8H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。

實例260a　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**260a**



260a

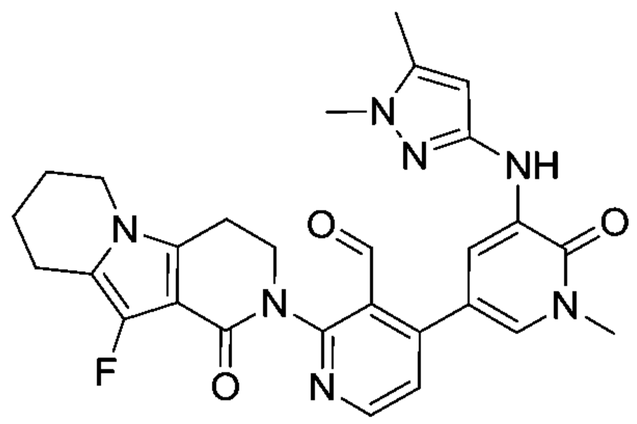
向裝備有回流冷凝器之圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1*H*)-酮**218a** (201 mg，0.71 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (282 mg，0.71 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (51 mg，0.07 mmol)、K_3PO_4 (301 mg，1.42 mmol)、乙酸鈉(116 mg，1.42 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.2 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:20甲醇/二氯甲烷溶離來純化，得到呈紅色固體狀之**260a** (150 mg，38%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 556.3

實例260　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**260**

260a (150 mg，0.27 mmol)及氫氧化鋰(13 mg，0.54 mmol)於THF (6 mL)、異丙醇(4 mL)及水(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌0.5小時。混合物在減壓下濃縮且殘餘物用水(5 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(2×10 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**260** (28 mg，20%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1 H), 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.07-8.05 (m, 2 H), 7.38-7.31 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.95-4.93 (m, 1 H), 4.48-4.39 (m, 2 H), 4.22-4.18 (m, 3 H), 3.83 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 2.64-2.56 (m, 2 H),

2.36-2.34 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H)。

實例261a 4-{5-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}-2-{10-氟-1-側氧基-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2-基}吡啶-3-甲醛 **261a**



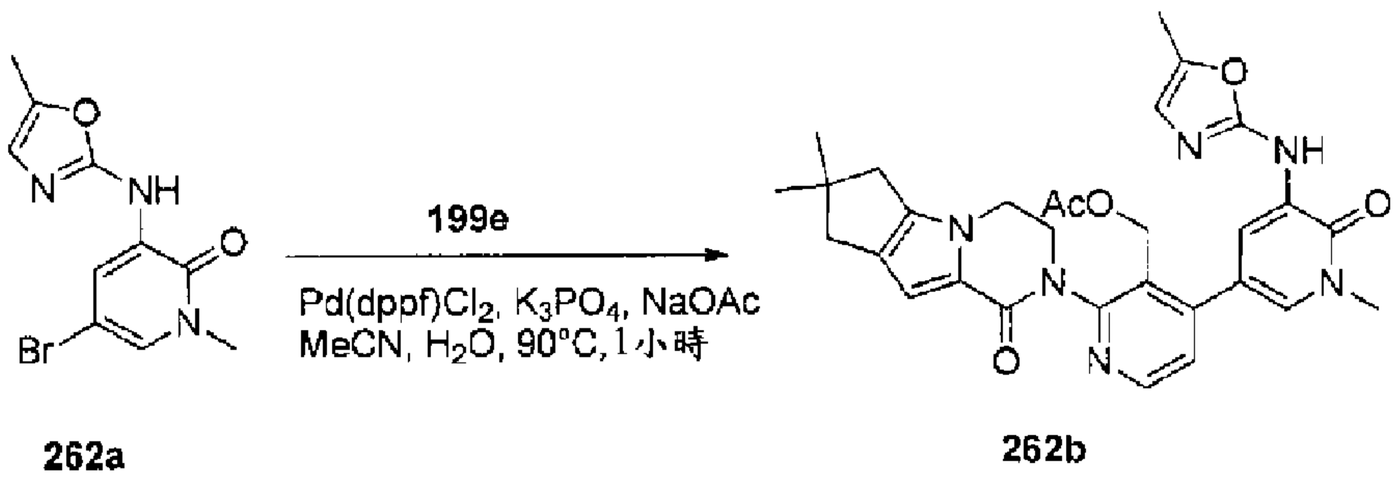
261a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (97 mg，0.28 mmol)、3-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1,2-二氫吡啶-2-酮**218a** (192.6 mg，0.56 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (54.9 mg，0.060 mmol)、三(環己基)膦(50.2 mg，0.18 mmol)、Cs_2CO_3 (182.6 mg，0.56 mmol)、二噁烷(8 mL)及水(0.25 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下攪拌2小時。其接著過濾且濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用35:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈黑色固體狀之**261a** (90 mg，61%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 530.2。

實例261 2-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-10-氟-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**261**

在室溫下向**261a** (90.0 mg，0.17 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(64.6 mg，1.7 mmol)。反應物攪拌0.5小時。其接著用水(2 mL)淬滅且在真空中蒸發。殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**261** (47.0 mg，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 532.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.31(d, J=5.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H)。

實例262a　5-溴-1-甲基-3-(5-甲基噁唑-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**262a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-甲基噁唑-2-胺(276 mg，2.82 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(753 mg，2.82 mmol)、參-(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (256 mg，0.28 mmol)、XantPhos (324 mg，0.56 mmol)、Cs_2CO_3 (1.8 g，5.64 mmol)及1,4-二噁烷(30 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在92℃下

加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**262a** (702 mg，88%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 284.1。

實例262b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**262b**

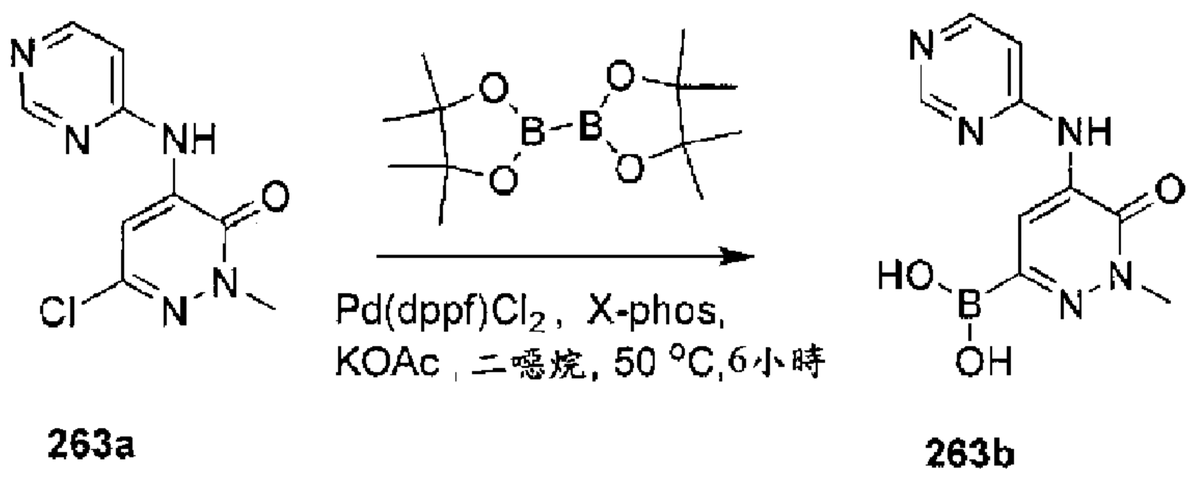
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**262a** (150 mg，0.53 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (421 mg，1.06 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (225 mg，1.06 mmol)、乙酸鈉(87 mg，1.06 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**262b** (100 mg，34%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 556.9。

實例262　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基噁唑-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**262**

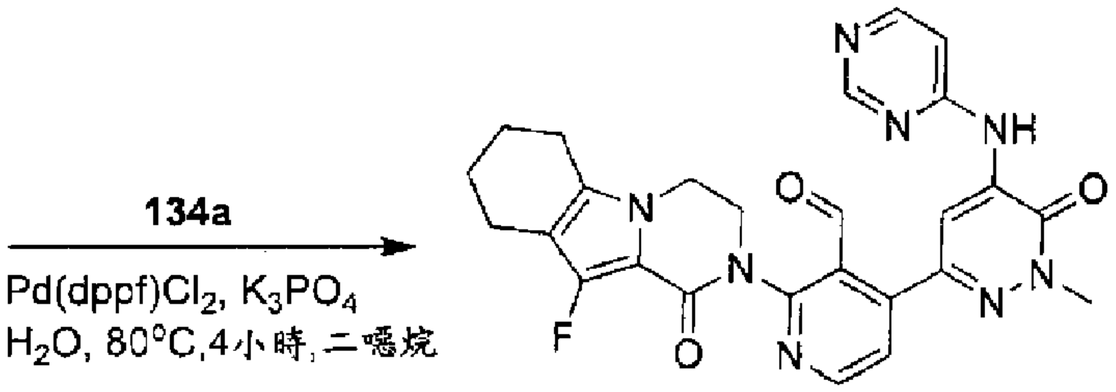
262b (100 mg，0.18 mmol)及氫氧化鋰(108 mg，4.5 mmol)於異丙醇/THF/水(4/4/2 mL)中之混合物在35℃下攪拌30分鐘。混合物在減壓下濃縮。向殘餘物添加水(5 mL)且所得混合物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC

來純化，得到呈白色固體狀之**262** (21.0 mg，23%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 515.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 3H), 3.84 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

實例263a　6-氯-2-甲基-4-(嘧啶-4-基胺基)噠嗪-3(2H)-酮**263a**



263a　　**263b**



263c

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(150 mL)、嘧啶-4-胺(1.7 g，18.0 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(4.0 g，18.0 mmol)及碳酸銫(11.74 g，36.0 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液30分鐘後，添加Xantphos (1.04 g，1.8 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (823 mg，0.9 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×50 mL)洗滌。合併之濾液濃縮且殘餘物用乙腈(5 mL)洗

滌，得到呈黃色固體狀之**263a** (2.99 g，70%)。MS: $[M+H]^+$ 238。

實例263b　1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫噠嗪-3-基-酮酸**263b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**263a** (500 mg，2.11 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (2.68 g，10.6 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (170 mg，0.20 mmol)、X-phos (170 mg，0.40 mmol)、乙酸鉀(410 mg，4.21 mmol)及二噁烷(30 mL)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在50℃下攪拌6小時。LCMS指示**263a**完全轉變成**263b**。

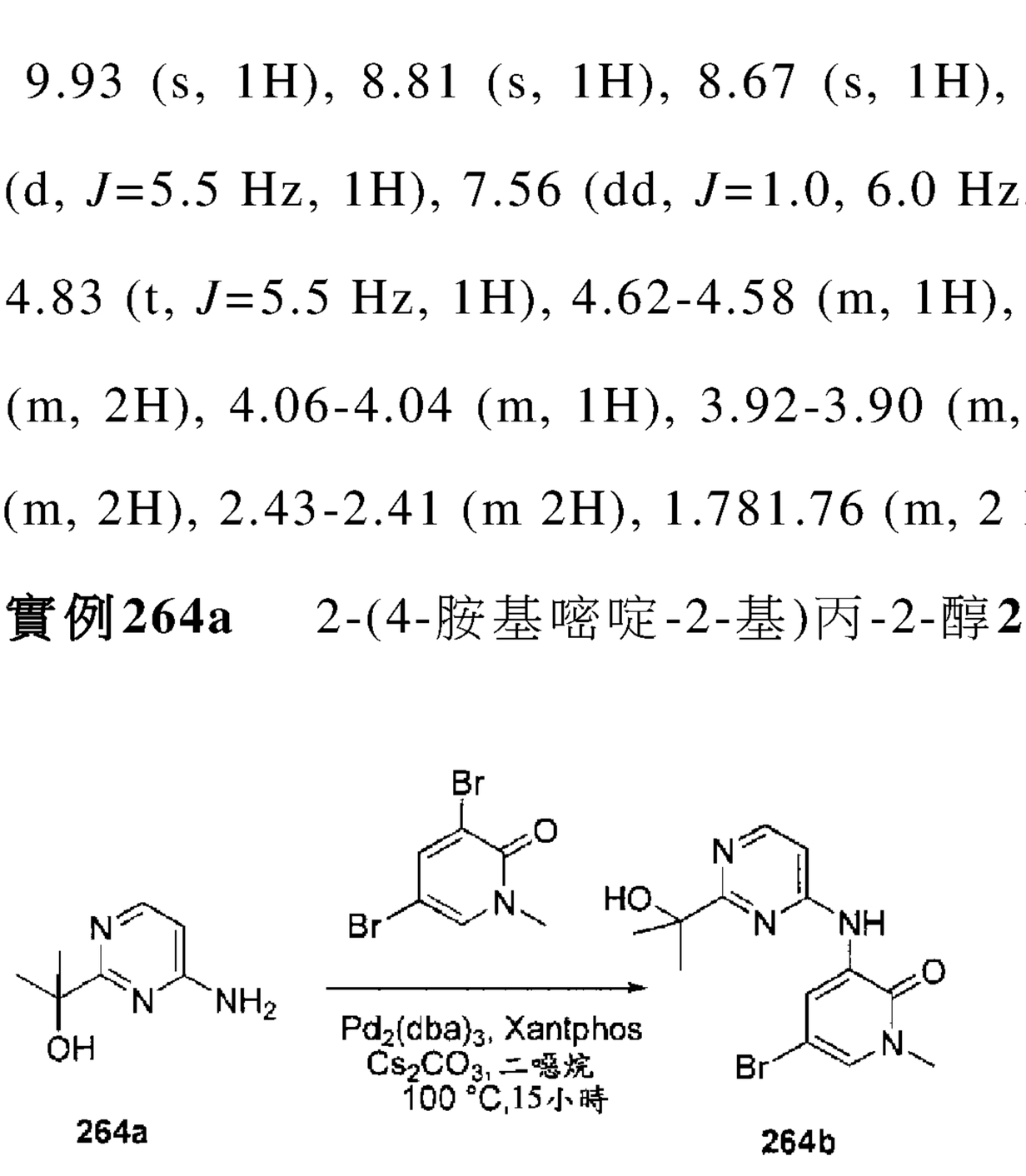
實例263c　2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫噠嗪-3-基)菸鹼醛**263c**

向室溫下**263b**之混合物添加4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (300 mg，0.90 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (170 mg，0.20 mmol)、K_3PO_4 (103 mg，0.40 mmol)及水(2 mL)。系統再次進行三次真空/氬氣沖洗循環且在80℃下攪拌4小時。反應混合物接著冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋，且過濾。濾液用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(40:1至20:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**263c** (210 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 515.3。

實例263　10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**263**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**263c** (100 mg，0.19 mmol)、$NaBH_4$ (30 mg，0.78 mmol)及甲醇(20 mL)。混合物在室溫下攪拌0.5小時。其接著用水(30 mL)稀釋且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×30 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**263** (67 mg，68%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 517.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=1.0, 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.83 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.43-2.41 (m 2H), 1.781.76 (m, 2 H), 1.69-1.67 (m, 2H)。

實例264a　2-(4-胺基嘧啶-2-基)丙-2-醇**264a**



經5分鐘之時間向在-20℃下冷卻之4-胺基嘧啶-2-甲酸乙酯(840 mg，5.0 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂於

THF中之溶液(8.5 mL，25.0 mmol，3.0 M)。反應混合物在0℃下再攪拌2小時。其接著用飽和NH_4Cl (20 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(5×40 mL)萃取。合併之有機層經無水Mg_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發。殘餘物藉由逆相Combiflash來純化，得到呈黃色固體狀之**264a** (240 mg，32%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 154.1。

實例264b　5-溴-3-(2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-4-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**264b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**264a** (300 mg，2.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(800 mg，3.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (182 mg，0.20 mmol)、XantPhos (231 mg，0.40 mmol)、Cs_2CO_3 (1.30 g，4.0 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱15小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇(40:1)溶離來純化且進一步藉由逆相Combiflash來純化，得到呈白色固體狀之**264b** (200 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 339.0。

實例264c　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(5-{[2-(2-羥基丙-2-基)嘧啶-4-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**264c**

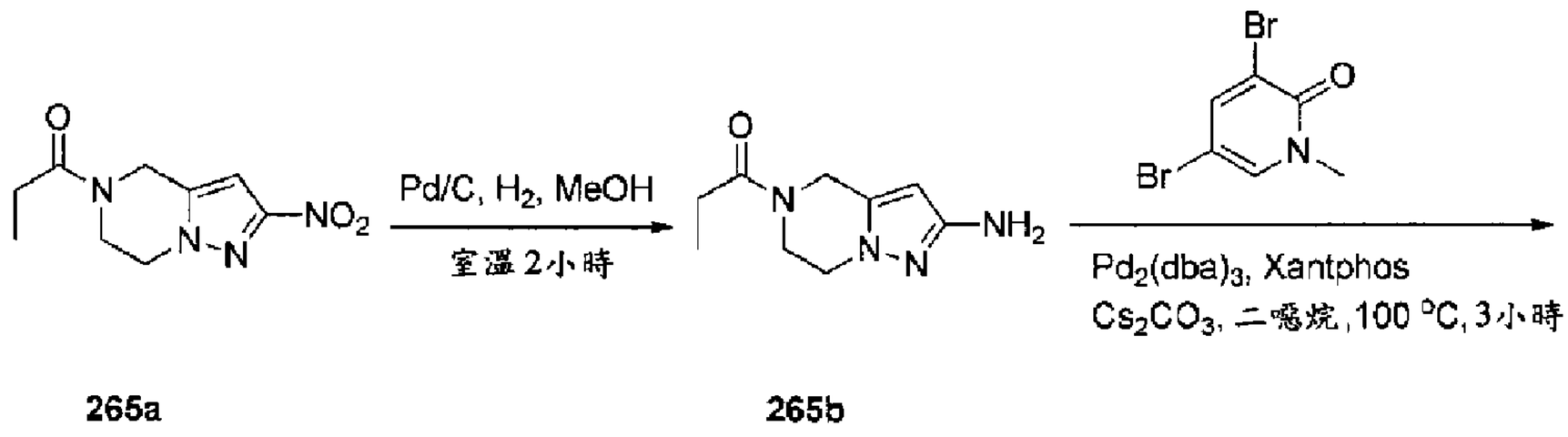
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**264b** (170 mg，0.50 mmol)、(3-(乙醯氧基甲基)-2-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)吡啶-4-基)硼酸**199e** (200 mg，0.50 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (212

mg，1.0 mmol)、水(0.5 mL)及四氫呋喃(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱6小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**264c** (200 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 612.3。

實例264　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)嘧啶-4-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**264**

向**264c** (170 mg，0.27 mmol)於四氫呋喃(10 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(64 mg，3.0 mmol)。反應混合物在35℃下攪拌2小時。其接著在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**264** (86 mg，46%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 570.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.41(d, J=5.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.14 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 重疊, 3H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.62(s, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (s, 重疊, 6H)。

實例265a　1-(2-硝基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙-1-酮**265a**



向2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**209a** (200 mg，1.19 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液中添加Et_3N (240 mg，2.38 mmol)。攪拌5分鐘後，添加丙醯氯(121 mg，1.31 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液且反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**265a** (260 mg，98%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 225.0。

實例265b 1-(2-胺基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙-1-酮**265b**

向**265a** (260 mg，1.16 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (26 mg)。系統抽空，接著用H_2再填充。攪拌2小時後，藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物過濾，且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**265b** (225 mg，99%)。MS-

ESI: $[M+H]^+$ 195.1

實例265c 5-溴-1-甲基-3-(5-丙醯基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**265c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**265b** (200 mg，1.03 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(414 mg，1.55 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (47 mg，0.052 mmol)、Xantphos (60 mg，0.103 mmol)、Cs_2CO_3 (671.6 mg，2.06 mmol)及二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在100℃下加熱3小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用80:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**265c** (280 mg，72%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 380.2。

實例265d 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-6-側氧基-5-({5-丙醯基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯**265d**

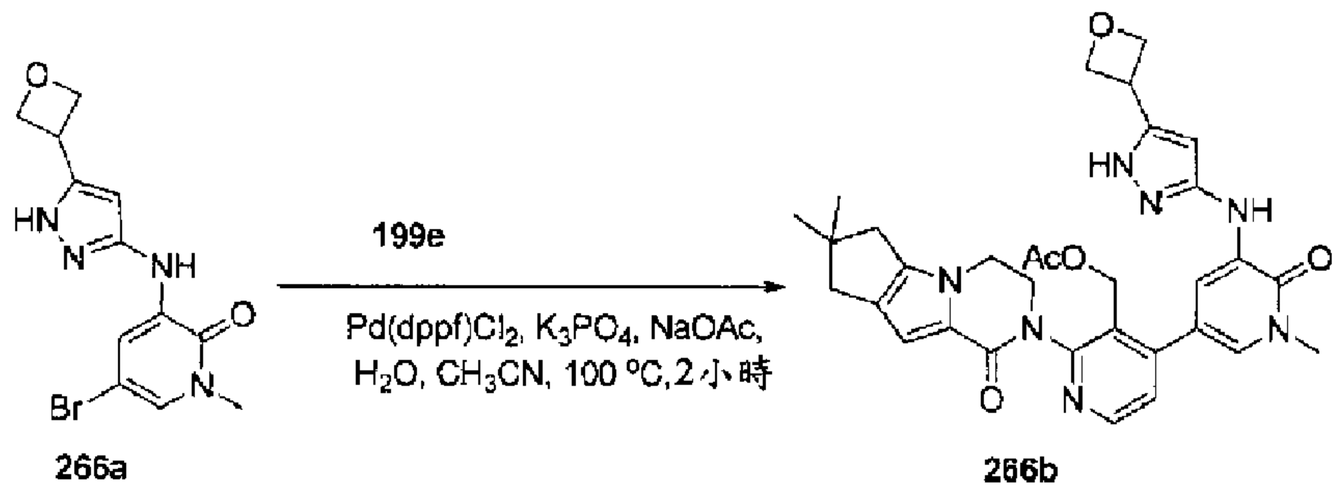
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**265c** (200 mg，0.53 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (834 mg，2.10 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (19 mg，0.0263 mmol)、K_3PO_4 (223 mg，1.052 mmol)、乙酸鈉(86 mg，1.052 mmol)、乙腈(10 mL)及水(5滴)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在100℃下加熱3小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉

變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色油狀之**265d** (100 mg，29%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 653.3。

實例265　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-[(5-丙醯基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**265**

向**265d** (100 mg，0.153 mmol)於THF (3 mL)、異丙醇(3 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(37 mg，1.53 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**265** (50 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 611.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6, T=80℃) δ 8.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46-4.44 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 重疊, 5H), 3.58 (s, 3H), 2.57-2.56 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 4H), 1.22 (s, 6H), 1.03 (t, *J*=12.0 Hz, 3H)。

實例266a　5-溴-1-甲基-3-((5-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺基)吡啶-2(1H)-酮**266a**



根據圖26之反應流程，製備**266a**。

實例266b　　乙酸(2'-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-1-甲基-5-((5-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基)胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-3'-基)甲酯**266b**

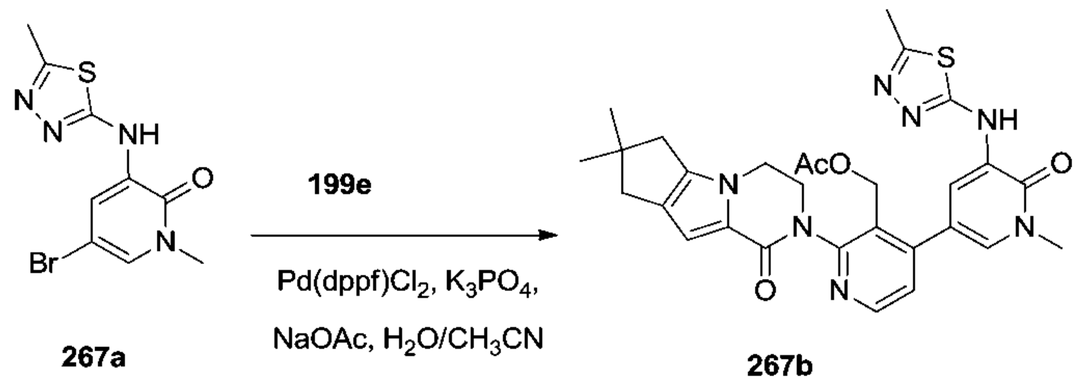
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**266a** (33 mg，0.10 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (60 mg，0.15 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg，0.010 mmol)、K_3PO_4 (42 mg，0.20 mmol)、乙酸鈉(16 mg，0.20 mmol)、乙腈(6 mL)、水(0.1 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**266b** (17 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 598.4。

實例266　　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**266**

266b (15 mg，0.025 mmol)及氫氧化鋰(6 mg，0.25 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用水(5 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**266** (4.5 mg，33%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 556.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz,

1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.07-5.04 (m, 2H), 4.79-4.76 (m, 2H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.18 (d, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 3H), 1.29 (s, 6H)。

實例267a 5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基胺基)吡啶-2(1*H*)-酮**267a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(1.15 g，10.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(4.00 g，15.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (916 mg，1.0 mmol)、Xantphos (1.16 g，2.0 mmol)、Cs_2CO_3 (6.52 g，20.0 mmol)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**267a** (2.2 g，73%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 301.2。

實例267b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**267b**

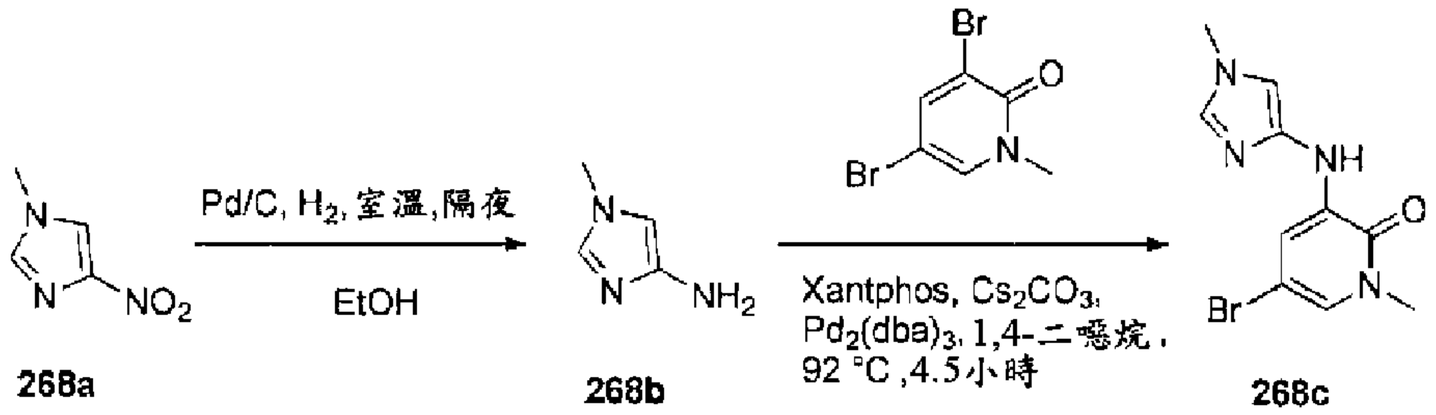
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**267a** (150 mg，0.50

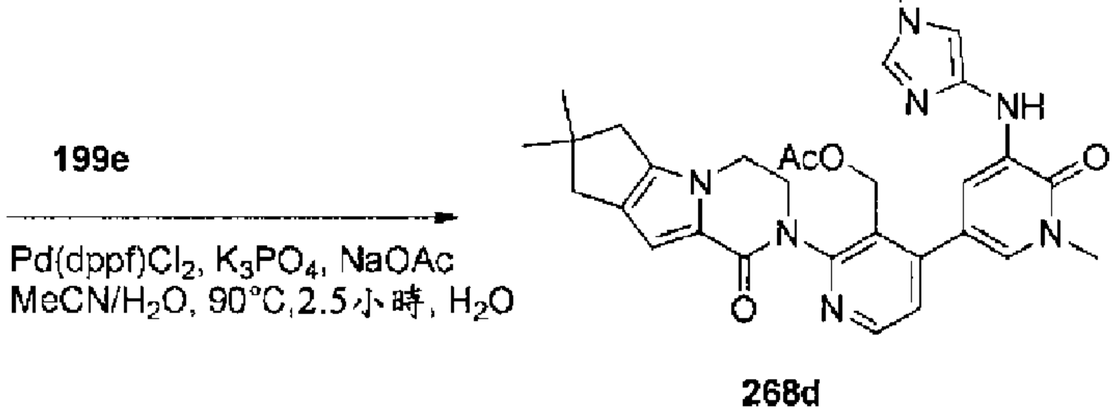
mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (640 mg，1.5 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (37 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.2 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**267b** (80 mg，28%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 574.2。

實例267　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**267**

向裝備有磁性攪拌器之25 mL圓底燒瓶饋入**267b** (80 mg，0.14 mmol)、氫氧化鋰(17 mg，0.70 mmol)、THF (2 mL)、異丙醇(2 mL)及水(0.5 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物用水(5 mL)稀釋，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取且合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**267** (32 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 532.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.92 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.22-4.17 (m, 3H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 1.17 (s, 6H)。

實例268a　1-甲基-4-硝基-1H-咪唑**268a**





向4-硝基-1H-咪唑(2.0 g，17.7 mmol)及K_2CO_3 (3.67 g，26.5 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物逐滴添加碘甲烷(1.3 mL，3.0 g，21.2 mmol)，同時在室溫下攪拌。所得混合物在60℃下攪拌隔夜。其接著在減壓下蒸發且殘餘物用水(20 mL)稀釋。混合物用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**268a** (1.8 g，82%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 128.1。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.76 (s, 3H)。

實例268b 1-甲基-1H-咪唑-4-胺**268b**

向100 mL圓底燒瓶饋入**268a** (1.6 g，12.6 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，160 mg)及乙醇(15 mL)。燒瓶抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌隔夜。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**268b** (1.2 g，98%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 98.2。

實例268c 5-溴-1-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**268c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(50 mL)、**268b** (1.1 g，11.3 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.0 g，11.3 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (1.0 g，1.13 mmol)、XantPhos (1.3 g，2.26 mmol)及碳酸銫(7.3 g，22.6 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在92℃下加熱4.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(100:1至50:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**268c** (2.4 g，76%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 283.1。

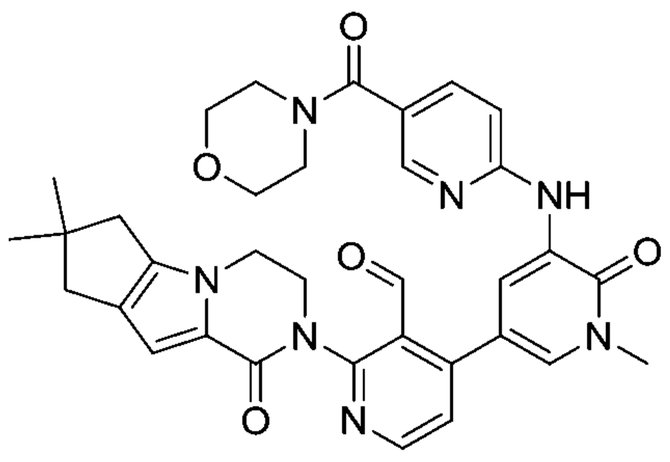
實例268d　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**268d**

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**268c** (150 mg，0.53 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (80.4 mg，0.21 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (17.2 mg，0.021 mmol)、K_3PO_4 (89 mg，0.42 mmol)、乙酸鈉(57.1 mg，0.42 mmol)、水(0.2 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(30:1至20:1)溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**268d** (110 mg，37.2%)。MS-ESI: [M+H]+ 556.4。

實例268　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(1-甲基咪唑-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**268**

268d (100 mg，0.18 mmol)及氫氧化鋰(189 mg，4.5 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4.0 mL)及水(1.0 mL)中之混合物在35℃下攪拌30分鐘。混合物在減壓下濃縮。向殘餘物添加水(5 mL)且所得混合物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**268** (19.8 mg，22%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.22-4.18 (m, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例269a 2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(嗎啉-4-基)羰基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲醛**269a**



269a

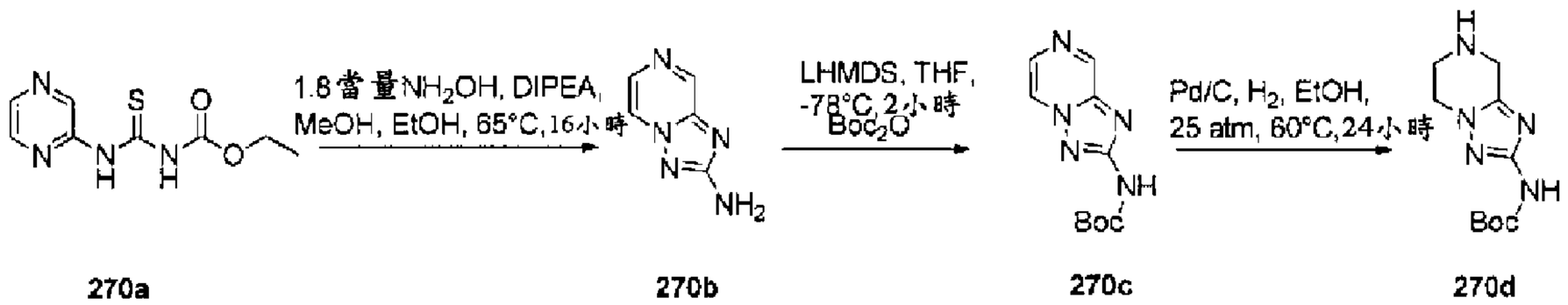
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**108a** (100 mg，0.29 mmol)、1-甲基-3-(5-(嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡

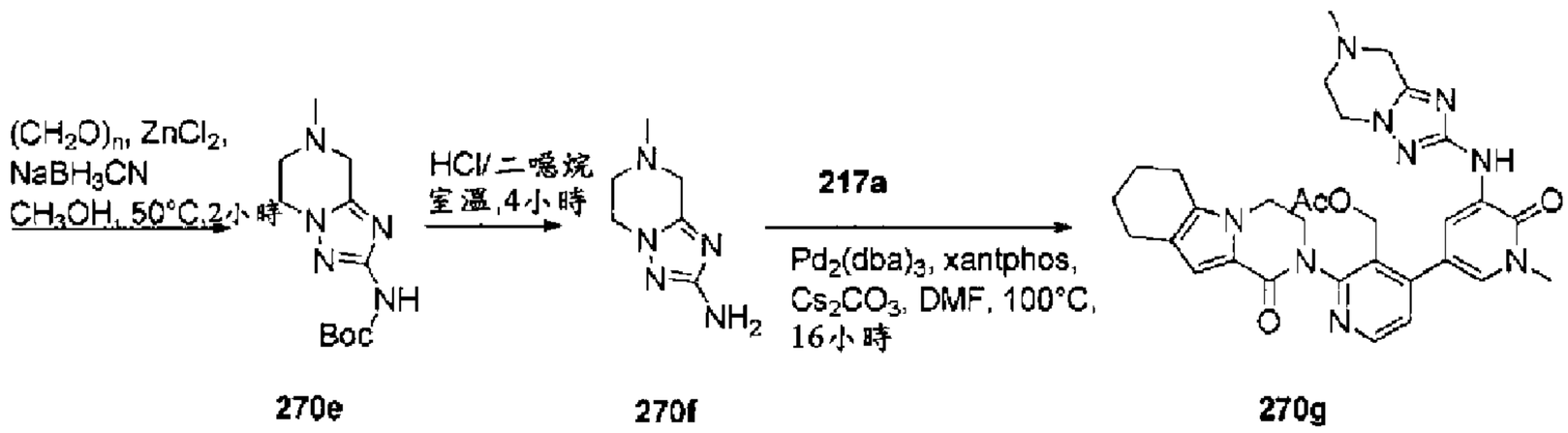
啶-2(1H)-酮**111c** (192 mg，0.44 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg，0.015 mmol)、K_3PO_4 (123 mg，0.58 mmol)、乙酸鈉(47 mg，0.58 mmol)、乙腈(10 mL)及水(5滴)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫，且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇40:1)來純化，得到呈褐色固體狀之**269a** (150 mg，83%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 621.8。

實例269　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(嗎啉-4-羰基)-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**269**

向**269a** (150 mg，0.24 mmol)於二氯甲烷(5 mL)及甲醇(5 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (18.2 mg，0.482 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，混合物用NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，且藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**269** (114 mg，76%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 624.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.79 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.62-3.60 (重疊, m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.52-3.50 (m, 4H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例270a　N-[(吡嗪-2-基)胺(硫甲醯)基]胺基甲酸乙酯**270a**





向裝備有磁性攪拌器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入吡嗪-2-胺(7.6 g，80.0 mmol，1.0當量)、異硫氰醯甲酸O-乙酯(12.5 g，95.4 mmol，1.2當量)及二噁烷(150 mL)。反應混合物在室溫下攪拌24小時。反應結束後，其在減壓下濃縮至約20 mL體積且所得懸浮液過濾。固體收集且用乙酸乙酯(3×20 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之**270a** (14.0 g，77%)。MS-ESI:$[M+H]^+$ 227.3。

實例270b [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**270b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**270a** (6.00 g，26.43 mmol，1.0當量)、羥胺鹽酸鹽(3.32 g，47.52 mmol，1.8當量)、DIPEA(12 mL)、乙醇(40 mL)及甲醇(40 mL)。反應混合物在65℃下攪拌16小時。反應結束後，其冷卻至室溫且在減壓下濃縮至約20 mL體積。所得懸浮液藉由過濾來收集且固體用60:1二氯甲烷/乙醇(50 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之**270b** (3.3 g，92%)。MS-ESI:$[M+H]^+$ 136.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=1.0, 4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H)。

實例270c　[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯**270c**

向裝備有磁性攪拌器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**270b** (2.00 g，14.8 mmol，1.0當量)、Boc_2O (3.87 g，17.77 mmol，1.2當量)及無水THF (60 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物冷卻至-78℃，接著添加LHMDS (37.0 mL，37.0 mmol，2.5當量，1.0 M THF溶液)。反應物在-78℃下攪拌2小時後，其用飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅。混合物在減壓下濃縮且殘餘物用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:4乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈白色固體狀之**270c** (1.87 g，53%)。MS-ESI:$[M-t\text{-}Bu]^+$ 180.0。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=4.0 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H)。

實例270d　5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基甲酸第三丁酯**270d**

100 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**270c** (1.0 g，4.25 mmol)、20%鈀/碳(10%濕，200 mg)及乙醇(40 mL)。其接著抽空，饋入氫氣(25 atm)，且在60℃下攪拌24小時。抽空氫氣且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**270d** (700 mg，68%)。MS-ESI: $[M-t\text{-}Bu]^+$184.0。

實例270e　7-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-胺基甲酸第三丁酯**270e**

根據實例191i中之程序且以**270d** (500 mg，2.1 mmol，1.0當

量)、三聚甲醛(630 mg，21.0 mmol，10.0當量)、$ZnCl_2$/乙醚(2.1 mL，2.1 mmol，1.0 M)、$NaBH_3CN$ (390 mg，6.3 mmol，3.0當量)及甲醇(20 mL)為起始物，得到呈黃色固體狀之**270e** (500 mg，94%)。MS-ESI: $[M-tBu]^+$198.0。

實例270f　7-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**270f**

根據實例131e中之程序且以**270e** (500 mg，1.97 mmol)為起始物，用酸脫除保護基Boc，得到呈黃色固體狀之**270f** (200 mg，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 154.1。

實例270g　乙酸(4-(1-甲基-5-(7-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**270g**

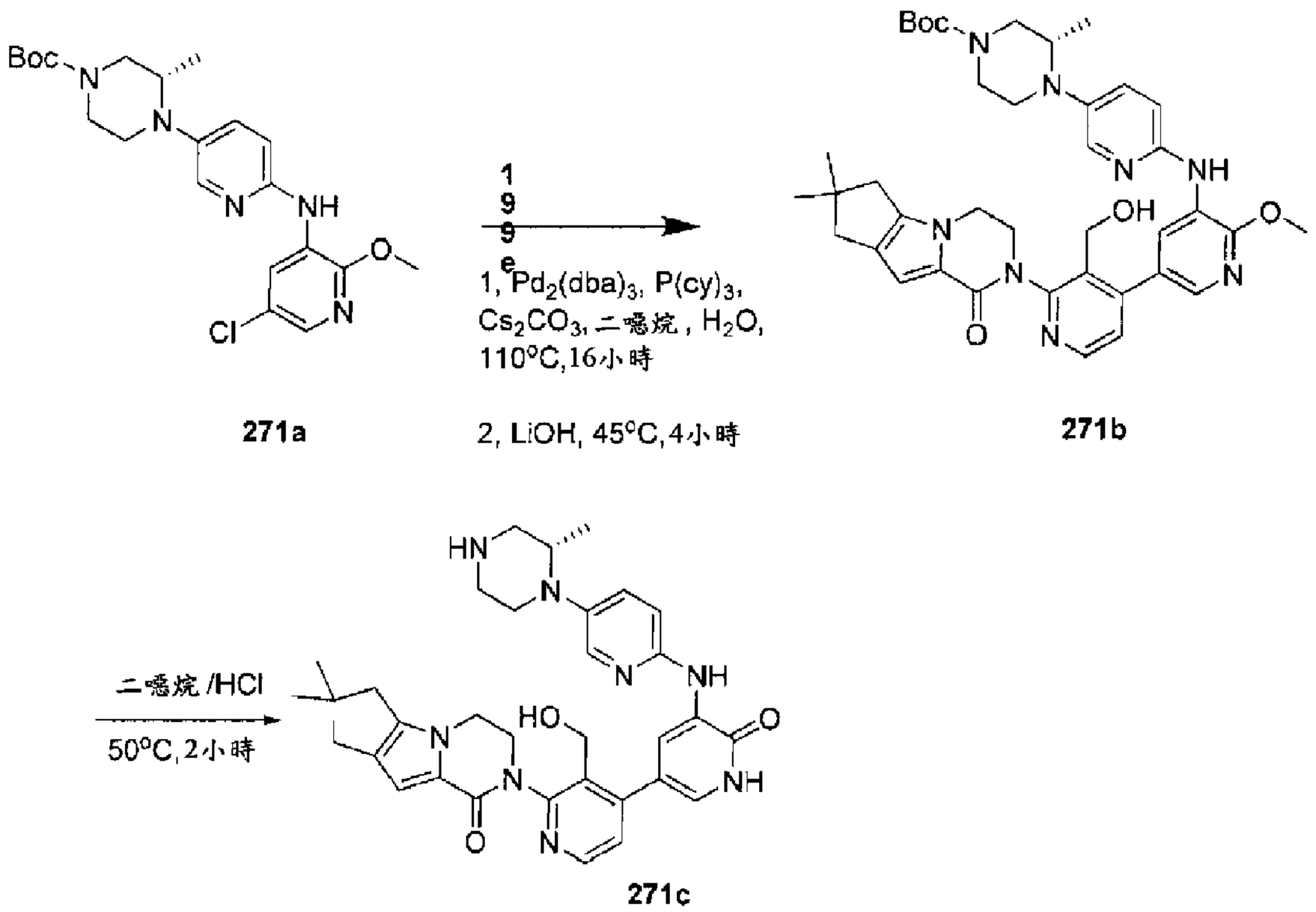
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**270f** (100 mg，0.65 mmol，1.7當量)、乙酸(4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**217a** (200 mg，0.38 mmol，1.0當量)、DMF (10 mL)及碳酸銫(499 mg，1.52 mmol，4.0當量)。氮氣鼓泡穿過所得溶液10分鐘後，添加Xantphos (44 mg，0.076 mmol，0.20當量)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (35 mg，0.038 mmol，0.10當量)。反應混合物進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱16小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(50 mL)與水(10 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得

到**270g** (90 mg，41%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 598.3。

實例270　2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(7-甲基-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**270**

根據實例241之程序且以**270g** (90 mg，0.15 mmol)為起始物，得到呈白色固體狀之**270** (47 mg，56%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 556.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.93 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.24-4.02 (m, 5H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 重疊, 5H), 2.87 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.69 (m, 4H)。

實例271a　(*S*)-4-(6-(5-氯-2-甲氧基吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**271a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(40 mL)、(*S*)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**101h** (2.04 g，7.0 mmol)、3-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(2.8 g，12.6 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (640 mg，0.70 mmol)、XantPhos (404.6 mg，0.70 mmol)及碳酸銫(4.56 g，14.0 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱4小時。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:3乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**271a** (1.7 g，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 434.2。

實例271b (*3S*)-4-(6-{[5-(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-3-(羥基甲基)吡啶-4-基)-2-甲氧基吡啶-3-基] 胺基}吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**271b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**271a** (650 mg，1.50 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (1.79 g，4.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (137.2 mg，0.15 mmol)、$P(cy)_3$(167.4 mg，0.60 mmol)、Cs_2CO_3 (978 mg，3.0 mmol)、二噁烷(20 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在110℃下加熱16小時。此後，反應物冷卻至室溫。添加單水合氫氧化鋰(1.89 g，45 mmol)及水(2.0 mL)。所得混合物在45℃下攪拌4小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用3:1乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**271b** (290 mg，27%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 709.3。

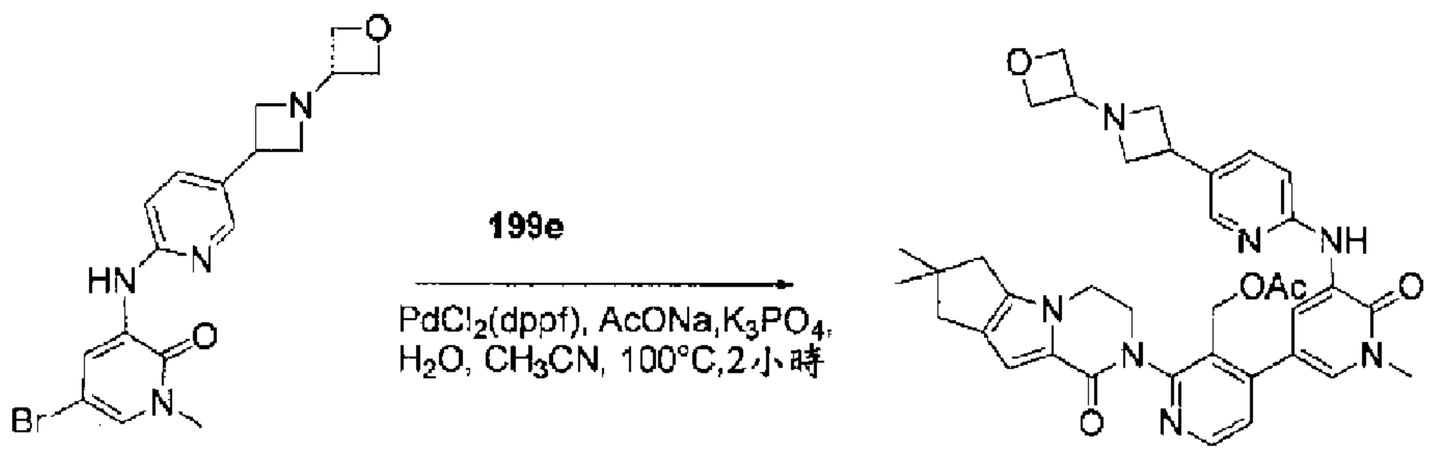
實例271c　10-[3-(羥基甲基)-4-[5-({5-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-2-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**271c**

271b (286.6 mg，0.40 mmol)於二噁烷/HCl (30 mL)中之溶液在50℃下攪拌2小時。其在減壓下蒸發，得到呈黑色固體狀之**271c** (450 mg，粗物質)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 595.3

實例271　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-1H-吡啶-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**271**

向**271c** (450 mg，0.75 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加氧雜環丁-3-酮(162 mg，2.25 mmol)、$NaBH_3CN$ (141.8 mg，2.25 mmol)及$ZnCl_2$ (306 mg，2.25 mmol)。反應物在室溫下攪拌3小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用水(5 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(3×10 mL)萃取且合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**271** (23.0 mg，8.8%，兩步)。MS-ESI: $[M+H]^+$651.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=2.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 5H), 4.54-4.53 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 重疊, 7H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 1.02 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例272a　5-溴-1-甲基-3-(5-(1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**272a**



272a　　**272b**

3-(5-(氮雜環丁烷-3-基)吡啶-2-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**239b** (140 mg，0.42 mmol)、氧雜環丁-3-酮(91 mg，1.26 mmol)、$NaBH_3CN$ (78 mg，1.26 mmol)及氯化鋅(171 mg，1.26 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在50℃下攪拌2小時。混合物在減壓下濃縮且水(5 mL)添加至殘餘物。其接著用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**272a** (145 mg，85%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 390.8。

實例272b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯**272b**

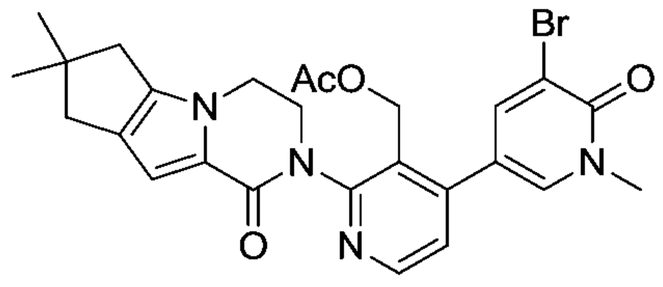
向裝備有回流冷凝器之25 ml圓底燒瓶饋入**272a** (140 mg，0.35 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜-三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (140 mg，0.35 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (28 mg，0.035 mmol)、乙酸鈉(58 mg，0.70

mmol)、K_3PO_4 (148 mg，0.70 mmol)、水(6滴)及乙腈(6 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**272b** (114 mg，46%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 664.4。

實例272　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**272**

272b (114 mg，0.17 mmol)及氫氧化鋰(41 mg，1.7 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在真空中蒸發且殘餘物用水(5 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**272** (52 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 622.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* =2.0, 8.5 Hz,1H), 7.38 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.86-6.84 (m, 2H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 2H), 4.54 (bs, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.30-3.27 (m,2H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.30 (s, 6H)。

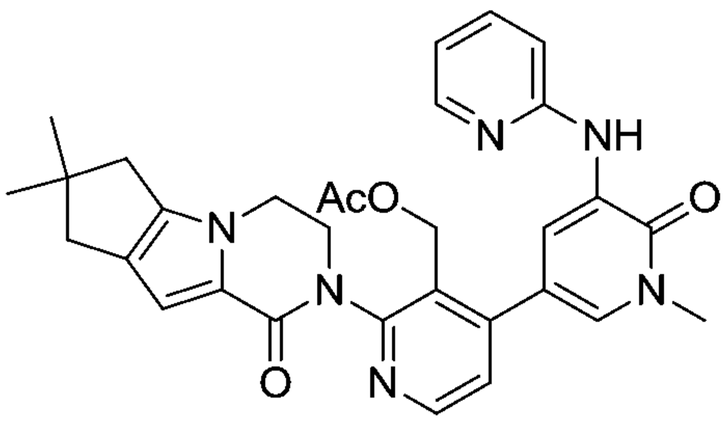
實例273a　乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a**



273a

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入3-溴-5-碘-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**214b** (1.57 g，5.0 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (1.98 g，5.0 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (205 mg，0.25 mmol)、K_3PO_4 (2.12 g，10.0 mmol)、乙酸鈉(820 mg，10.0 mmol)、乙腈(45 mL)及水(1 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在30℃下攪拌3小時。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**273a** (580 mg，22%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 539.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例273b　乙酸(2'-(7,7-二甲基-1-側氧基-3,4,7,8-四氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-1-甲基-6-側氧基-5-(吡啶-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-3'-基)甲酯**273b**



273b

向1打蘭(dram)小瓶添加含**273a** (40 mg，0.074 mmol)、2-胺基吡啶(1.2當量)、碳酸銫(1.5當量)、Xantphos (10 mol%)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (5 mol%)之無水1,4-二噁烷(0.2 *M*)。反應物接著在80℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，反應物接著用二氯甲烷(3 mL)稀釋且用水(2×3 mL)洗滌。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。粗產物**273b**接著未經純化即用於後續步驟中。

實例273 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(2-吡啶基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**273**

向1打蘭小瓶添加含**273b** (1當量)之THF與水之4:1混合物(1 mL)。氫氧化鋰(1.5當量)接著添加至混合物且反應物在室溫下攪拌16小時。反應物接著用二氯甲烷(3 mL)稀釋且用水(2×3 mL)洗滌。有機層收集，經硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮。粗物質藉由逆相層析來純化，得到**273**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.54 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J*=7.0, 5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.24-4.17 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.58 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

實例274　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**274**

根據實例273之程序且用2-胺基-5-甲基吡嗪取代2-胺基吡啶，製備**274**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.68-8.58 (m, 2H), 8.49 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.93 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

實例275　3-[4-[5-[(5-氟-2-吡啶基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**275**

根據實例273之程序且用2-胺基-5-氟吡啶取代2-胺基吡啶，製備**275**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.58 (td, *J*=8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=9.2, 3.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例276　6-[[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]胺基]吡啶-3-甲腈**276**

根據實例273之程序且用2-胺基-5-氰基吡啶取代2-胺基吡啶，製

備**276**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.97 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.46-4.38 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例277 3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[(5-甲氧基-2-吡啶基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**277**

根據實例273之程序且用2-胺基-5-甲氧基吡啶取代2-胺基吡啶，製備**277**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.51-8.47 (m, 2H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.94 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例278 3-[4-[5-[(5-環丙基-2-吡啶基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**278**

根據實例273之程序且用2-胺基-5-環丙基吡啶取代2-胺基吡啶，製備**278**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.53-8.45 (m, 2H), 8.01 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H),

3.89-3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 0.93 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.67-0.58 (m, 2H)。

實例279 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]胺基]-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**279**

根據實例273之程序且用2-胺基-5-三氟甲基吡啶取代2-胺基吡啶，製備**279**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 7.88 (dd, *J*=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

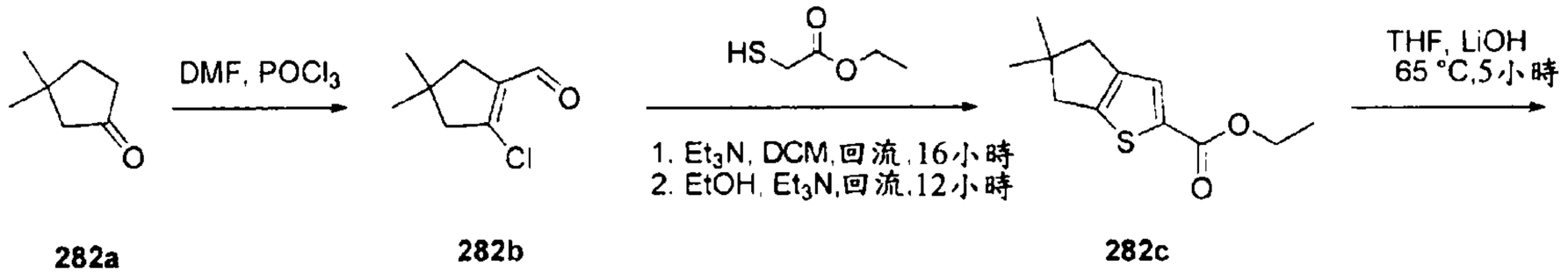
實例280 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-甲基-5-(嗎啉-4-羰基)吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**280**

根據實例273之程序且用(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(嗎啉基)甲酮取代2-胺基吡啶，製備**280**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.23-4.15 (m, 7H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.58 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

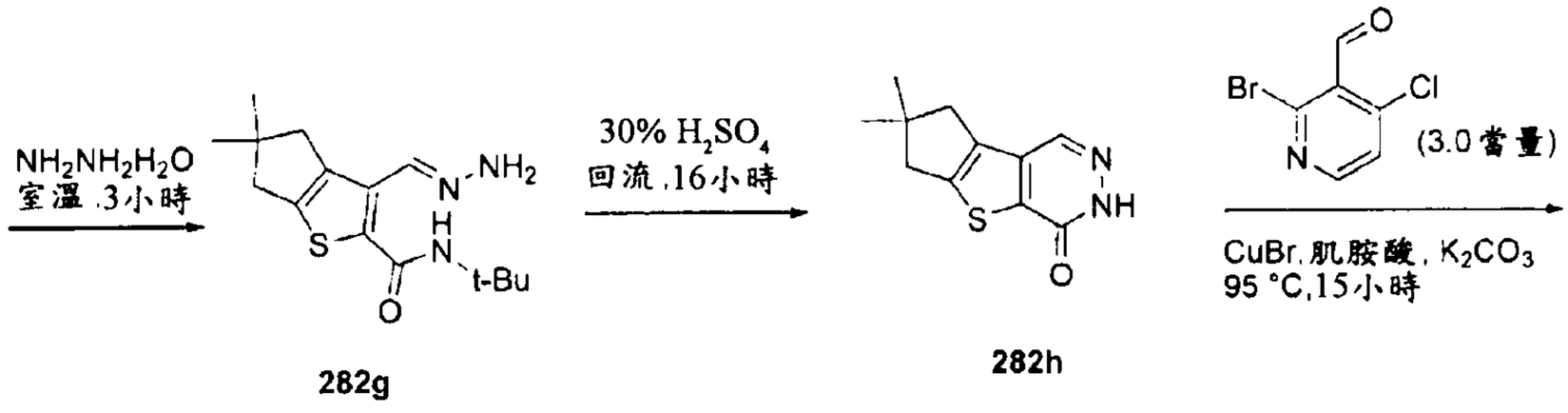
實例281　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-2-吡啶基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**281**

根據實例273之程序且用2-胺基-5-甲基吡啶取代2-胺基吡啶，製備**281**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.93 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (d, J=7.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

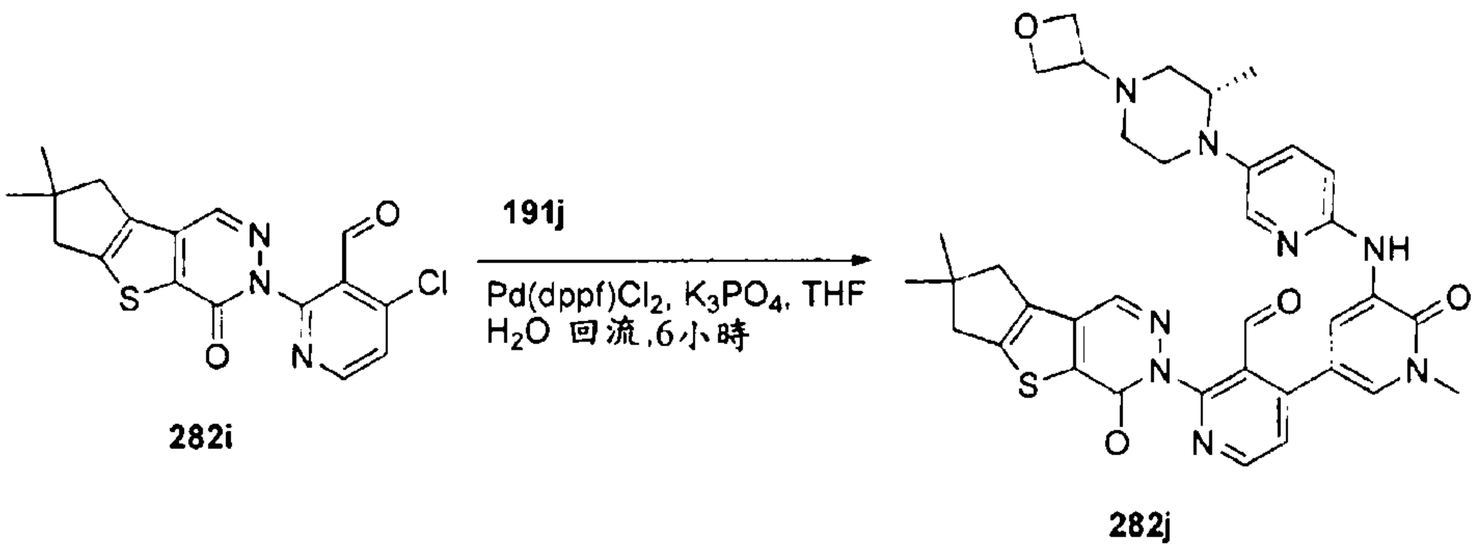
實例282a　3,3-二甲基環戊酮**282a**



282a　**282b**　**282c**　**282d**　**282e**　**282f**



282g　**282h**



282i **282j**

經30分鐘之時間向冷卻至0℃之CuI (81.0 g，420 mmol)於無水乙醚(500 mL)中之懸浮液中添加甲基鋰之乙醚溶液(430 mL，860 mmol，2.0 M)。混合物在0℃下攪拌2小時。在0℃下經1小時之時間向以上混合物逐滴添加3-甲基環戊-2-烯酮(33.6 g，350 mmol)。所得混合物在0℃下再攪拌2小時。其接著用飽和NH_4Cl (300 mL)淬滅且過濾。濾液用乙醚(2×200 mL)萃取。合併之有機層經無水Mg_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下蒸發，得到呈無色油狀之**282a** (28 g，71%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.31 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H) , 1.79 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H)。

實例282b 2-氯-4,4-二甲基環戊-1-烯甲醛**282b**

經10分鐘之時間向冷卻至0℃之DMF (18.3 g，250 mmol)於二氯甲烷(300 mL)中之溶液中添加$POCl_3$ (40.5 g，250 mmol)。混合物在20℃下攪拌1小時。經20分鐘之時間向以上混合物逐滴添加**282a** (28.0 g，250 mmol)。所得混合物在回流下加熱20小時。反應混合物冷卻至室溫且傾倒至乙酸鈉(60 g)於冰水(400 g)中之溶液中。混合物用二氯甲烷(2×300 mL)萃取。合併之有機層用水(2×200 mL)洗滌，經無水Mg_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下蒸發，得到呈無色油狀之**282b** (33.0 g，粗物質)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 2.62

(d, *J*=2.0 Hz, 2H), 2.38 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H)。

實例282c　5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-環戊二烯并[b]噻吩-2-甲酸乙酯**282c**

向**282b** (33.0 g，粗物質)於二氯甲烷(400 mL)及三乙胺(60 g，600 mmol)中之溶液中添加2-巯基乙酸乙酯(19.2 g，160 mmol)。反應混合物在回流下加熱6小時。其接著在減壓下濃縮。殘餘物溶解於乙醇(400 mL)及三乙胺(60 g，600 mmol)中。混合物在回流下加熱12小時。其再在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**282c** (18.0 g，32%，兩步)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 225.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (s, 1H), 4.32 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.35 (t, *J*=7.0 Hz, 3H),1.22 (s, 6H)。

實例282d　5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-環戊二烯并[b]噻吩-2-甲酸**282d**

向**282c** (16.0 g，71.0 mmol)於丙-2-醇(200 mL)、四氫呋喃(200 mL)及水(200 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(6.82 g，284 mmol)。反應混合物在65℃下加熱5小時。有機溶劑在減壓下移除。殘餘物之pH用鹽酸(12 *M*)調節至1.0。沈澱藉由過濾來收集且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之**282d** (12.0 g，86%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 196.9。

實例282e　N-第三丁基-5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-環戊二烯并[b]噻吩-2-甲醯胺**282e**

282d (12.0 g，61.0 mmol)於$SOCl_2$ (80 mL)中之懸浮液在65℃下加熱2小時。反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(20 mL)稀

釋，其添加至2-甲基丙-2-胺(4.45 g，61.0 mmol)及三乙胺(18.0 g，180 mmol)於二氯甲烷(180 mL)中之溶液。所得混合物攪拌16小時且用二氯甲烷(200 mL)稀釋。其用水(3×50 mL)洗滌，經無水Mg_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之**282e** (15.0 g，97%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 252.0。

實例282f　N-第三丁基-3-甲醯基-5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-環戊二烯并[b]噻吩-2-甲醯胺**282f**

經5分鐘之時間向在-70℃下冷卻之**282e** (1.5 g，6.0 mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液中添加正丁基鋰溶液(10.0 mL，25 mmol，2.5 *M*己烷溶液)。其在-70℃下攪拌6小時。DMF (1.3 g，18.0 mmol)經5分鐘之時間添加且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。其接著用飽和NH_4Cl (40 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(2×30 mL)萃取。合併之有機層經無水Mg_2SO_4乾燥且過濾。濾液在減壓下蒸發，得到呈黃色固體狀之**282f** (1.34 g，80%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 280.3。

實例282g　N-第三丁基-3-(亞肼基甲基)-5,5-二甲基-5,6-二氫-4H-環戊二烯并[b]噻吩-2-甲醯胺**282g**

經5分鐘之時間向85%含水肼(10 mL)於THF (180 mL)中之溶液中添加含**282f** (5.6 g，20.0 mmol)之無水THF (20 mL)。其在20℃下攪拌3小時。反應混合物在減壓下濃縮，得到呈黑色固體狀之**282g** (6.0 g，產率：95%，純度：95%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 294.0。

實例282h　4,4-二甲基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[$6.4.0.0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-9-酮**282h**

282g (3.8 g，13.0 mmol)於30% H_2SO_4 (100 mL)中之溶液在回流

下加熱16小時。反應混合物冷卻至室溫且用二氯甲烷(3×200 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**282h** (1.72 g，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 221.0。

實例282i　4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}吡啶-3-甲醛**282i**

根據如實例108a中所述之程序且以**282h** (330 mg，1.5 mmol)及2-溴-4-氯菸鹼醛(950 mg，4.5 mmol)為起始物，獲得呈黃色固體狀之**282i** (260 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 359.9。

實例282j　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-[(*2S*)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲醛**282j**

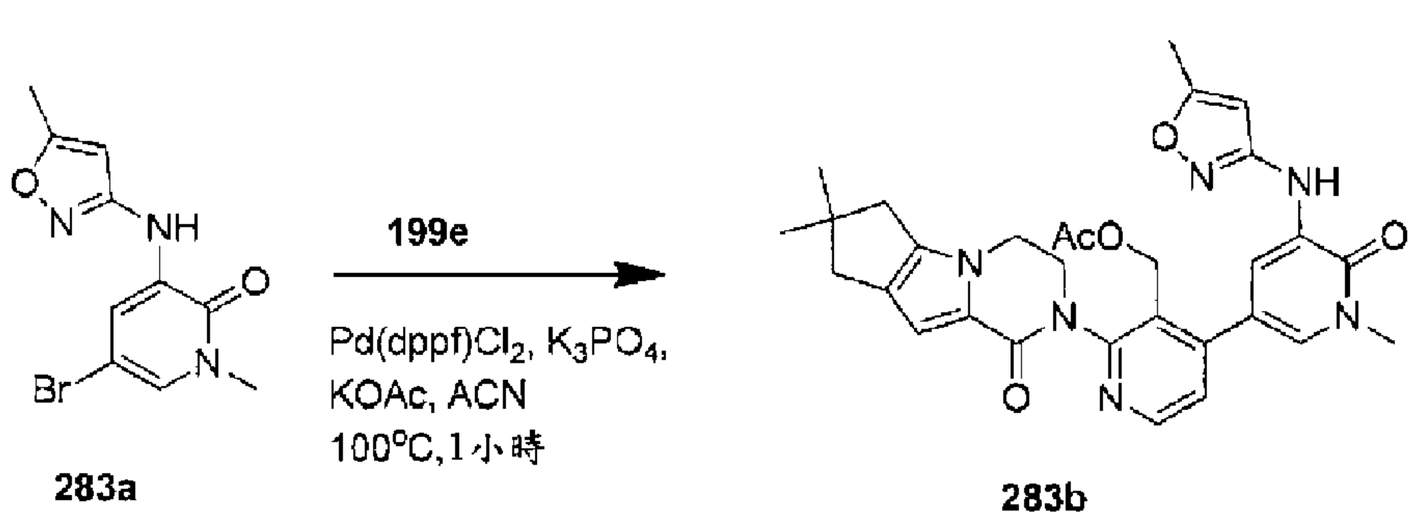
根據實例191k中之製備程序且以**282i** (216 mg，0.60 mmol)及(*S*)-1-甲基-3-(5-(2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**191j** (482 mg，0.90 mmol)為起始物，獲得呈黃色固體狀之**282j** (407 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 678.8。

實例282　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-[(2S)-2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮**282**

根據實例191中之程序且以**282j** (370 mg，0.55 mmol)為起始物，獲得呈黃色固體狀之**282** (64 mg，17%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 681.3。^{1}H

NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.46-8.45 (m, 2H), 7.85(d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=5.0 Hz,1H), 7.47 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.85 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.47 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.4-4.37 (m, 3H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.93 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例283a　5-溴-1-甲基-3-(5-甲基異噁唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**283a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-甲基異噁唑-3-胺(1.0 g，10.2 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(4.09 g，15.3 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (467 mg，0.51 mmol)、Xantphos (598 mg，1.02 mmol)、Cs_2CO_3 (6.65 g，20.4 mmol)及二噁烷(50 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，反應混合物在100℃下加熱3小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其在混合物仍熱時過濾。濾液冷卻至室溫且所得沈澱藉由過濾來收集，得到呈黃色固

體狀之**283a** (1.6 g，55%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 284.1。

實例283b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**283b**

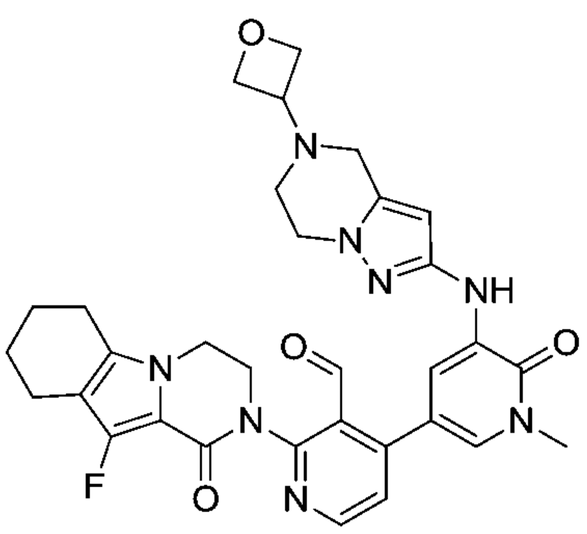
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**283a** (150 mg，0.53 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (834 mg，2.1 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (21 mg，0.026 mmol)、K_3PO_4 (224 mg，0.053 mmol)、乙酸鈉(87 mg，1.1 mmol)、乙腈(10 mL)及水(5滴)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在100℃下加熱1小時。接著其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用乙腈洗滌，得到呈白色固體狀之**283b** (100 mg，34%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 557.3。

實例283　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基異噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**283**

向**283b** (90 mg，0.162 mmol)於THF (5 mL)、異丙醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(3.8 mg，1.62 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**283** (65 mg，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.9。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.25 (s, 1H),

4.93 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

實例284a　2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)-4-(1-甲基-5-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)菸鹼醛**284a**



284a

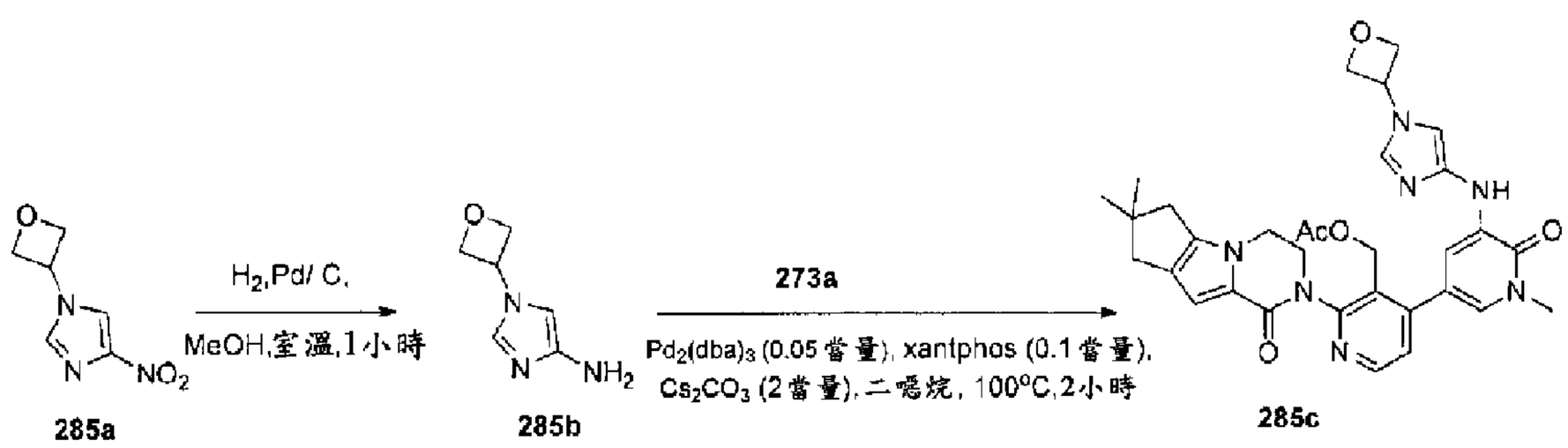
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1-甲基-3-(5-(氧雜環丁烷-3-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**163a** (354 mg，0.83 mmol)、4-氯-2-(10-氟-1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)菸鹼醛**134c** (289 mg，0.83 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (68 mg，0.08 mmol)、K_3PO_4 (352 mg，1.66 mmol)、乙酸鈉(136 mg，1.66 mmol)、乙腈(50 mL)及水(3 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**284a** (305 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$:613.6。

實例284　10-氟-2-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-(氧雜環丁烷-

3-基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**284**

在0℃下向**284a** (250 mg，0.41 mmol)於甲醇(20 mL)中之懸浮液中添加硼氫化鈉(47 mg，1.23 mmol)。混合物攪拌30分鐘。其接著用水(2 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**284** (20 mg，6.6%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 615.6。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.95 (t, J=6.5 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 2H), 4.69-4.65-4.67 (m, 3H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.842.82 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 2H)。

實例285a　4-硝基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-咪唑**285a**



向密封管饋入4-硝基-1H-咪唑(500 mg，4.42 mmol)、3-碘氧雜環丁烷(920 mg，5.0 mmol)、Cs_2CO_3 (2.90 g，8.84 mmol)及二噁烷(12 mL)。密封管在120℃下加熱16小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶

離來純化，得到呈白色固體狀之**285a** (250 mg，33%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 170.2。

實例285b　1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-胺**285b**

25 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**285a** (100 mg，0.6 mmol)、10%鈀/碳(10%濕，10 mg)及甲醇(10 mL)。燒瓶抽空，饋入氫氣(經由氣球)，且在室溫下攪拌1小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**285b** (70 mg，85%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 140.3。

實例285c　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(1-甲基-5-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-基]胺基}-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**285c**

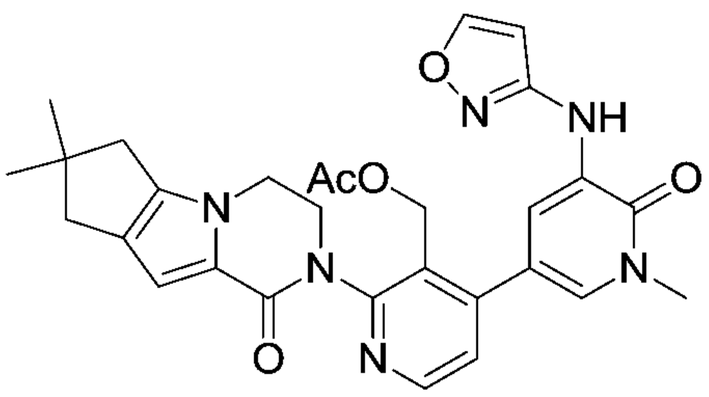
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入**285b** (40 mg，0.28 mmol)、乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a** (150 mg，0.28 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (15 mg，0.015 mmol)、XantPhos (18 mg，0.03 mmol)、碳酸銫(200 mg，0.6 mmol)及1,4-二噁烷(6 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**285c** (80 mg，47%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 598.3。

實例285　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-(氧雜環丁烷-3-基)咪唑-4-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四

氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**285**

285c (80 mg，0.13 mmol)及氫氧化鋰·水(55 mg，1.3 mmol)於異丙醇/THF (3:2；5 mL)及水(2 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在減壓下蒸發且水(5 mL)添加至殘餘物。其接著用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**285** (36 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 556.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.27-5.19 (m, 2H), 5.10-5.07 (m, 2H), 4.94-4.91 (m, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 2H), 4.17-4.16 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。

實例286a　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(1,2-噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**286a**



286a

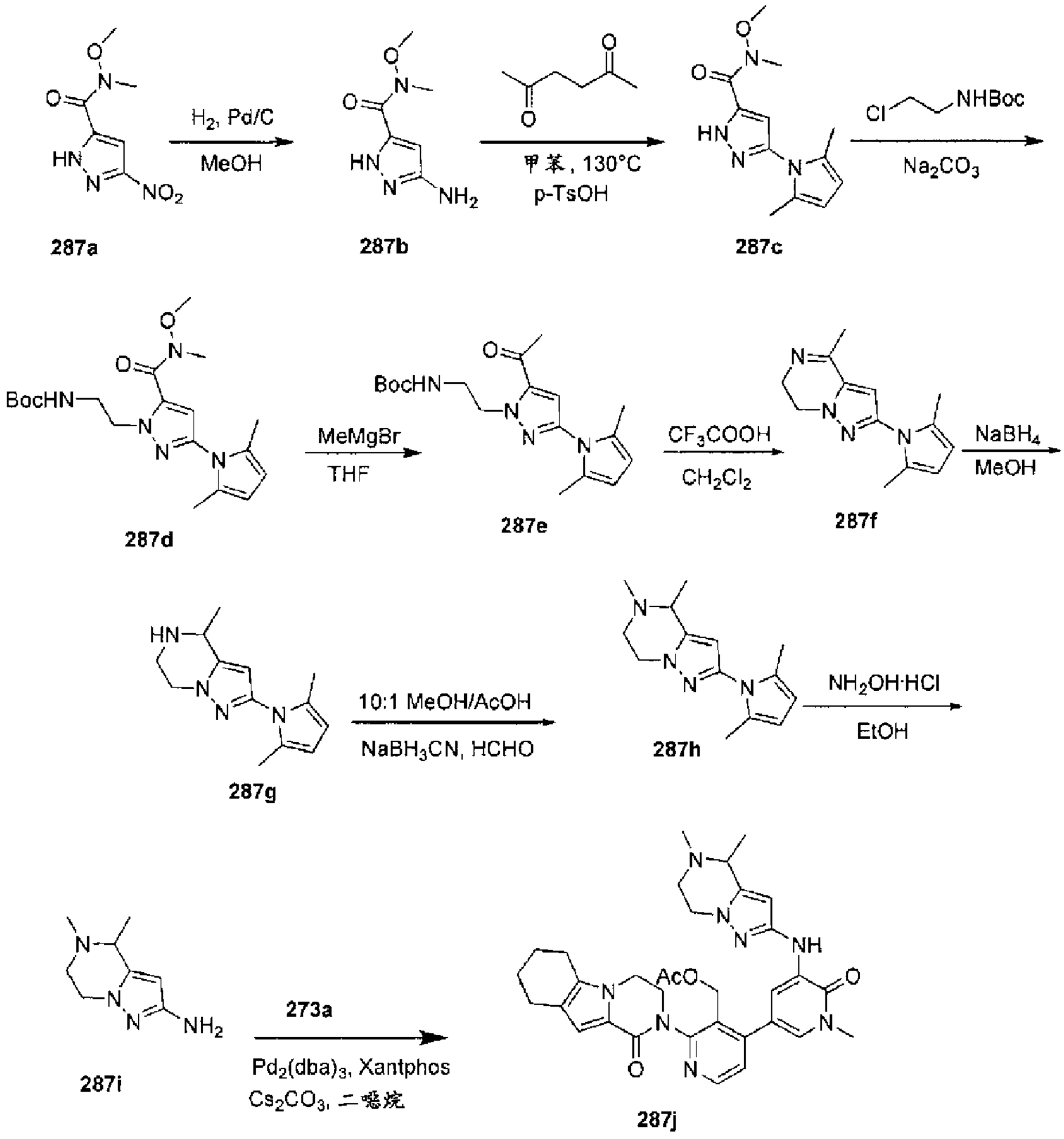
向裝備有回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三

環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a** (161 g，0.30 mmol)、異噁唑-3-胺(25 mg，0.30 mmol)、碳酸銫(196 mg，0.60 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液10分鐘後，添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (14.0 mg，0.015 mmol)及xantphos (17 mg，0.030 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×10 mL)洗滌。合併之有機濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**286a** (96 mg，59%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 542.8。

實例286　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-(異噁唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**286**

向**286a** (96 mg，0.18 mmol)於THF/異丙醇/水(5/3/2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(21 mg，0.88 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時。反應結束後，混合物在壓力下蒸發且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**286** (75 mg，85%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 501.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.19 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.97 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.18 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。

實例287a　N-甲氧基-N-甲基-3-硝基-1H-吡唑-5-甲醯胺**287a**



向裝備有磁性攪拌器之500 mL單頸圓底燒瓶饋入3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸(15.7 g，1.0當量，100 mmol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(19.5 g，2.0當量，200 mmol)、HATU (76.0 g，2.0當量，200 mmol)、三乙胺(40.4 g，4.0當量，400 mmol)及二氯甲烷(300 mL)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。溶劑在減壓下移除。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**287a** (16.0 g，80%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 201.1。

實例287b 3-胺基-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺**287b**

250 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**287a** (16.0 g，1.0當量，80.0 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，800 mg)及甲醇(100 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在氫氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**287b** (11.0 g，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 171.1。

實例287c 3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N-甲氧基-N-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺**287c**

向裝備有磁性攪拌器及迪恩-斯托克分水器(Dean-Stark trap)之250 mL圓底燒瓶饋入**287b** (11.0 g，1.0當量，64.7 mmol)、己-2,5-二酮(11.1 g，1.5當量，97.2 mmol)、單水合對甲苯磺酸(558 mg，0.05當量，3.24 mmol)及甲苯(100 mL)。反應混合物回流隔夜。所得混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:2石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈白色固體狀之**287c** (10.4 g，65%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 249.0。

實例287d 2-(3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-1H-吡唑-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯**287d**

向裝備有磁性攪拌器之250 mL圓底燒瓶饋入**287c** (10.4 g，1.0當量，41.9 mmol)、2-氯乙基胺基甲酸第三丁酯(37.7 g，5.0當量，210.0 mmol)、Na_2CO_3 (22.3 g，5.0當量，210.0 mmol)及DMF (100 mL)。反應混合物在110℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，所得混合物傾倒至水(200 mL)中且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯溶離來純化，得到呈

黃色油狀之**287d** (10.8 g，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 392.0。

實例287e　2-(5-乙醯基-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯**287e**

在N_2保護下向裝備有磁性攪拌器之250 mL圓底燒瓶饋入**287d** (7.82 g，1.0當量，20.0 mmol)及THF (100 mL)。在-78℃下添加MeMgBr溶液(3.0 M乙醚溶液) (17 mL，2.5當量，50.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌3小時且用飽和NH_4Cl溶液淬滅。其接著在減壓下濃縮且殘餘物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用4:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈無色油狀之**287e** (5.40 g，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 347.0。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.57 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.93 (bs, 1H), 4.71 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.62 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.28 (s, 9H)。

實例287f　2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**287f**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**287e** (5.40 g，1.0當量，15.6 mmol)、CF_3COOH (10 mL)及二氯甲烷(50 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮，得到粗**287f**，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 229.1。

實例287g　2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**287g**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**287f** (3.56 g，1.0當量，15.6 mmol)、$NaBH_4$ (2.96 g，5.0當量，78.0 mmol)及甲醇

(50 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物分配於水(50 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間。水相用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈無色油狀之**287g** (1.54 g，兩步43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 231.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.91 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.17-4.11 (m, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.50 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例287h　2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**287h**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**287g** (1.54 g，1.0當量，6.70 mmol)、甲醛(37%水溶液) (1.09 g，2.0當量，13.4 mmol)、$NaBH_3CN$ (2.11 g，5.0當量，33.5 mmol)、HOAc (3 mL)及甲醇(30 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物分配於水(50 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間。水相用二氯甲烷(3×50 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮，得到粗**287h**，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 245.0。

實例287i　4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**287i**

向裝備有回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**287h** (1.63 g，1.0當量，6.70 mmol)、$NH_2OH{\cdot}HCl$ (2.33 g，5.0當量，33.5 mmol)及乙醇(50 mL)。混合物回流2天。其接著冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**287i** (211 mg，19%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 167.1。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36 (s, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.61 (bs, 2H), 3.30

(q, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例287j　乙酸(4-(5-(4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**287j**

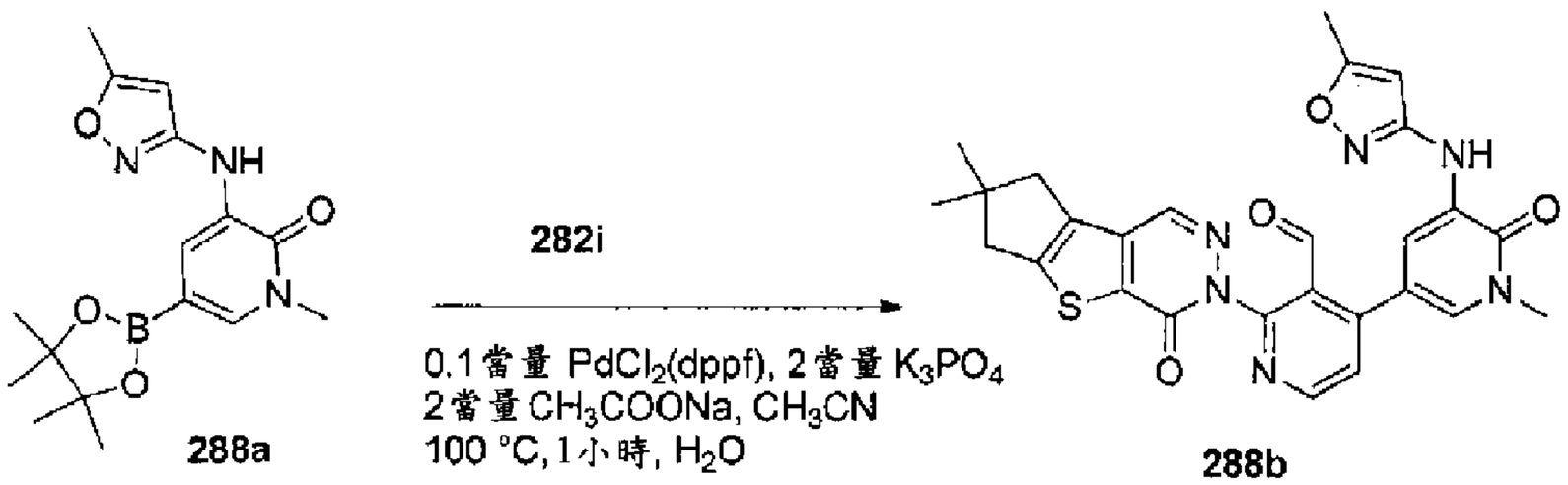
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入**287i** (20 mg，1.0當量，0.12 mmol)、乙酸(4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**273a** (127 mg，2.0當量，0.24 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (9.0 mg，0.1當量，0.010 mmol)、Xantphos (11 mg，0.2當量，0.020 mmol)、Cs_2CO_3 (78 mg，2.0當量，0.24 mmol)及二噁烷(5 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在100℃下攪拌2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**287j** (60 mg，82%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 610.9。

實例287　2-[4-[5-[(4,5-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**287**

向裝備有磁性攪拌器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**287j** (60 mg，1.0當量，0.098 mmol)、氫氧化鋰(12 mg，5.0當量，0.49 mmol)、異丙醇/THF (4/4 mL)及水(1 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**287** (24 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 568.9。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ

8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.17-3.92 (m, 4H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.37 (m,1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.81-1.80 (m, 2H), 1.46 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例288a 1-甲基-3-(5-甲基異噁唑-3-基胺基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**288a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入5-溴-1-甲基-3-(5-甲基異噁唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**283a** (330 mg，1.16 mmol)、Pin_2B_2 (442 mg，1.74 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (53 mg，0.058 mmol)、X-phos (55 mg，0.116 mmol)、乙酸鉀(227 mg，2.32 mmol)及二噁烷(20 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在70℃下加熱2小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物用石油醚洗滌，得到呈黃色固體狀之**288a** (300 mg，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 332.3。

實例288b 2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環

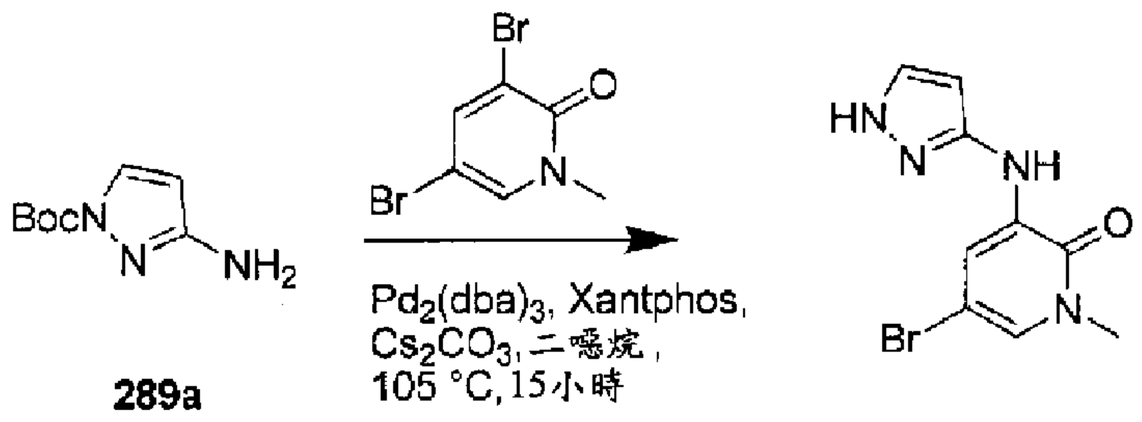
[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}吡啶-3-甲醛**288b**

向裝備有磁性攪拌器之50 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}吡啶-3-甲醛**282i** (72 mg，0.20 mmol)、**288a** (102 mg，0.30 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (16 mg，0.020 mmol)、K_3PO_4 (85 mg，0.40 mmol)、乙酸鈉(33 mg，0.40 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡至混合物10分鐘後，回流冷凝器連接至燒瓶且混合物在100℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到**288b**，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 529.3。

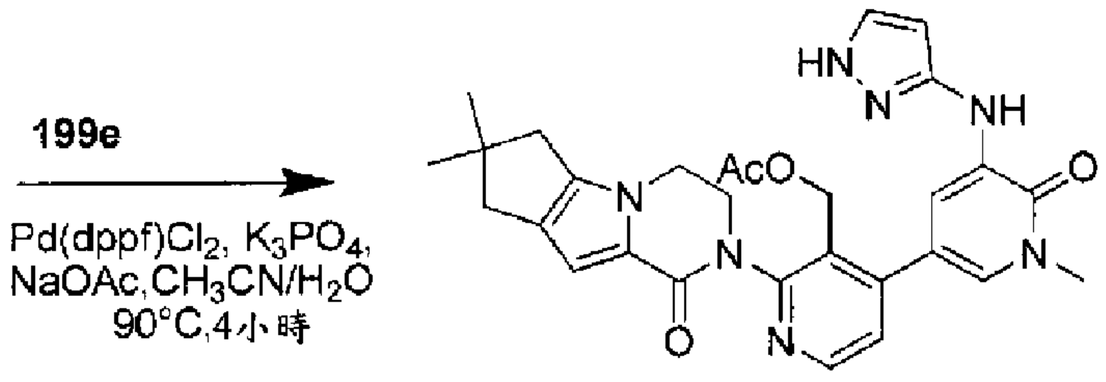
實例288　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基異噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮**288**

288a (82 mg，0.16 mmol)及$NaBH_4$ (18.1 mg，0.48 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。混合物用水(5 mL)淬滅且在減壓下蒸發。殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**288** (54 mg，兩步：34%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 531.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.0 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例289a　3-胺基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯**289a**



289a　　289b



289c

向3-環丙基-1H-吡唑-5-胺(3.0 g，36 mmol)及三乙胺(7.6 g，75 mmol)於1,4-二噁烷(35 mL)中之混合物添加$(Boc)_2O$ (7.8 g，36 mmol)。反應混合物在25℃下攪拌2小時。其接著在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱，用3:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈白色固體狀之**289a** (3.4 g，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 184.1。

實例289b　3-(1H-吡唑-3-基胺基)-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 **289b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**289a** (2.2 g，12 mmol)、XantPhos (0.69 g，1.2 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (1.1 g，1.2 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(6.4 g，24 mmol)、Cs_2CO_3 (15.6 g，48 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物10分鐘後，其在105℃下加熱15小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物混合物用甲醇(8 mL)洗滌，得到呈淺

黃色固體狀之**289b** (1.2 g，37%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 269.1。

實例289c　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-6-側氧基-5-[(1H-吡唑-3-基)胺基]-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**289c**

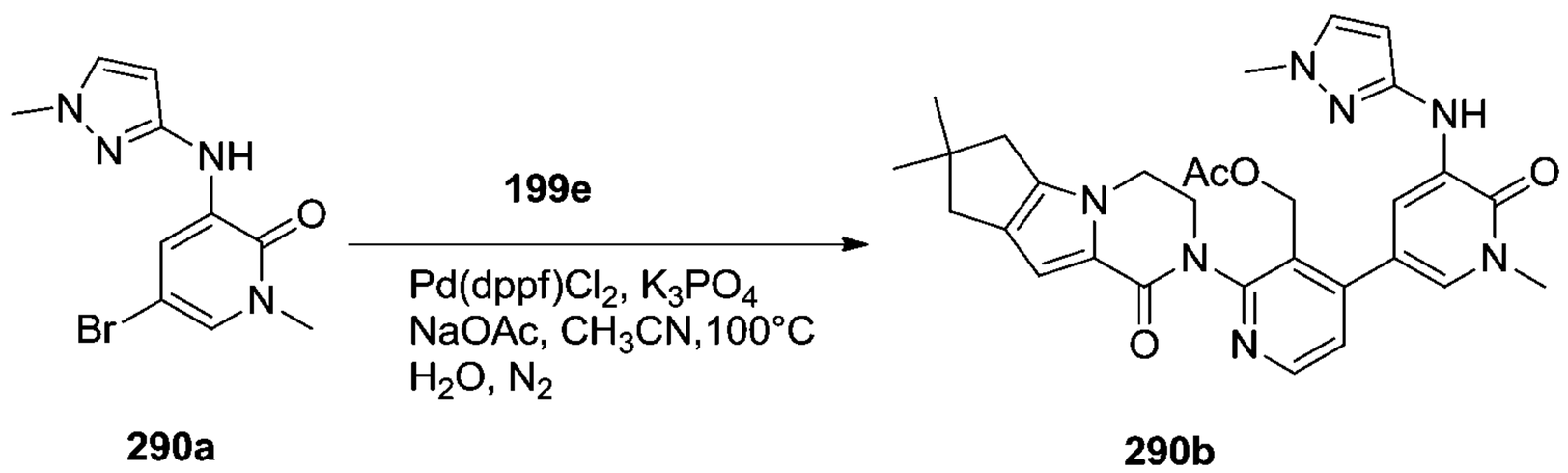
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**289b** (200 mg，0.74 mmol)、(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (360 mg，0.90 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (41 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (320 mg，1.5 mmol)、乙酸鈉(123 mg，1.5 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.2 mL)。系統抽空，接著用N_2再填充。接著其在90℃下加熱4小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**289c** (150 mg，38%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 542.3。

實例289　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-(1H-吡唑-3-基胺基)-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**289**

289c (150 mg，0.28 mmol)及水合氫氧化鋰(236 mg，5.6 mmol)於THF (4 mL)、異丙醇(4 mL)及水(2 mL)中之混合物在40℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下蒸發且用水(10 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**289** (25 mg，18%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 499.9。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.47 (d,

J=5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例290a 5-溴-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**290a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(100 mL)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺(970 mg，10.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2-(1H)-酮(2.9 g，11 mmol)及碳酸銫(6.5 g，20.0 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液10分鐘後，添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (457 mg，0.50 mmol)及Xantphos (587 mg，1.0 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×50 mL)洗滌且合併之有機濾液濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**290a** (900 mg，32%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 283.1。

實例290b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-

3-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**290b**

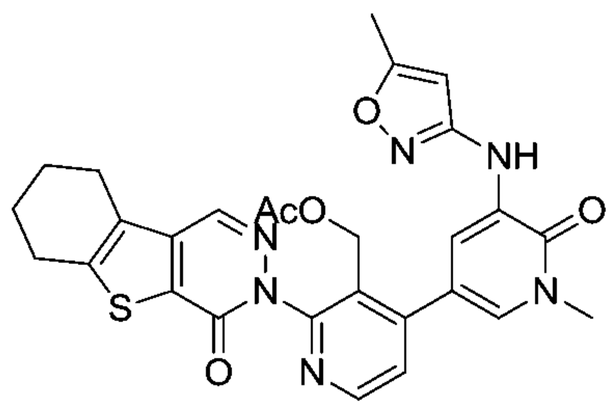
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (595 mg，1.5 mmol)、**290a** (282 mg，1.0 mmol)、K_3PO_4 (424 mg，2.0 mmol)、乙酸鈉(164 mg，2.0 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (82 mg，0.1 mmol)及乙腈/水(15/1 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在100℃下加熱1.5小時。混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物分配於二氯甲烷(30 mL)與水(30 mL)之間。水層用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至50/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**290b** (300 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 556.1。

實例290　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(1-甲基吡唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**290**

向**290b** (139 mg，0.25 mmol)於THF (5mL)、丙-2-醇(5 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(60 mg，2.5 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2.5小時。其接著在減壓下濃縮。殘餘物分配於二氯甲烷(20 mL)與水(10 mL)之間。水層用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**290** (30 mg，23%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.0 Hz, 1H),

7.39 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.97 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 3H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例291a 乙酸(4-{1-甲基-5-[(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}-2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}吡啶-3-基)甲酯**291a**



291a

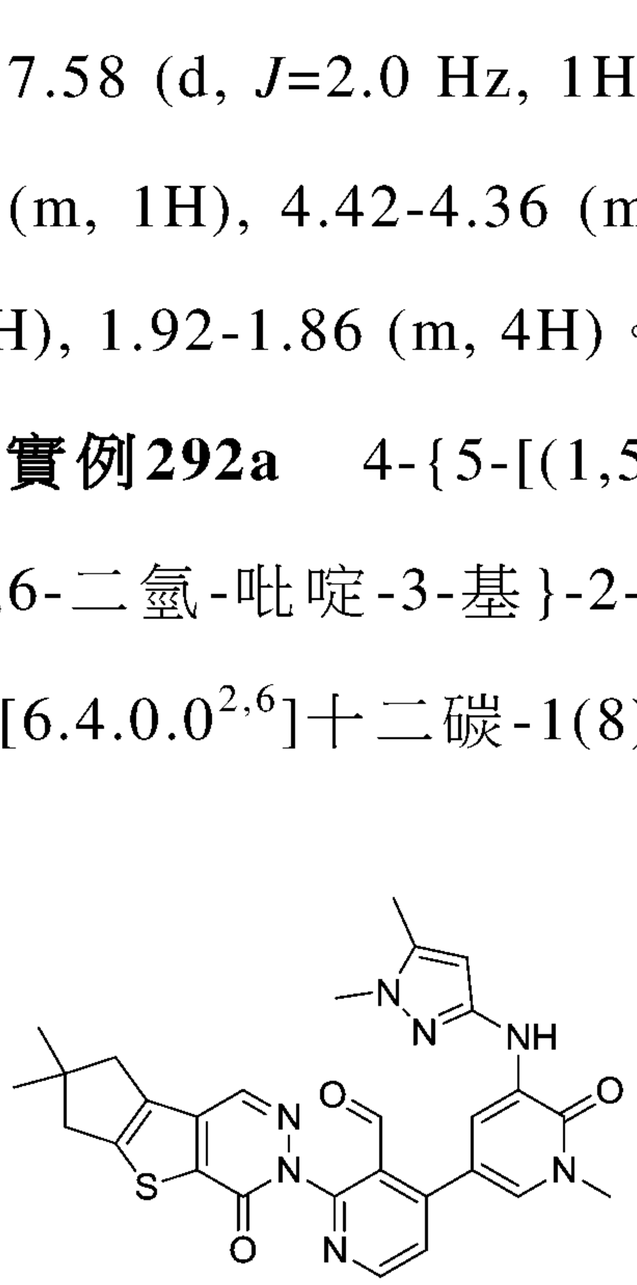
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入乙酸(2-{6-側氧基-8-硫雜-4,5-二氮雜三環[7.4.0.0^{2,7}]十三碳-1(9),2(7),3-三烯-5-基}-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲酯**230i** (150 mg，0.31 mmol)、5-溴-1-甲基-3-(5-甲基異噁唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**283a** (88 mg，0.31 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (24 mg，0.031 mmol)、K_3PO_4 (131 mg，0.62 mmol)、乙酸鈉(61 mg，0.62 mmol)、水(0.2 mL)及乙腈(10 mL)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下攪拌3小時。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物分配於二氯甲烷(20 mL)與水(10 mL)之間。有機層分離且水層用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色

固體狀之**291a** (104 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 559.1。

實例291　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基異噁唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-6,7,8,9-四氫苯并噻吩并[2,3-d]噠嗪-4-酮**291**

在室溫下向**291a** (100 mg，0.18 mmol)於THF/異丙醇/水(10/5/5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(43 mg，1.8 mmol)。攪拌1小時後，MS指示反應結束。接著混合物在減壓下濃縮且殘餘物分配於水(10 mL)與二氯甲烷(15 mL)之間。水相用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**291** (56 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 517.2。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 4H)。

實例292a　4-{5-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),(6),11-三烯-10-基}吡啶-3-甲醛**292a**



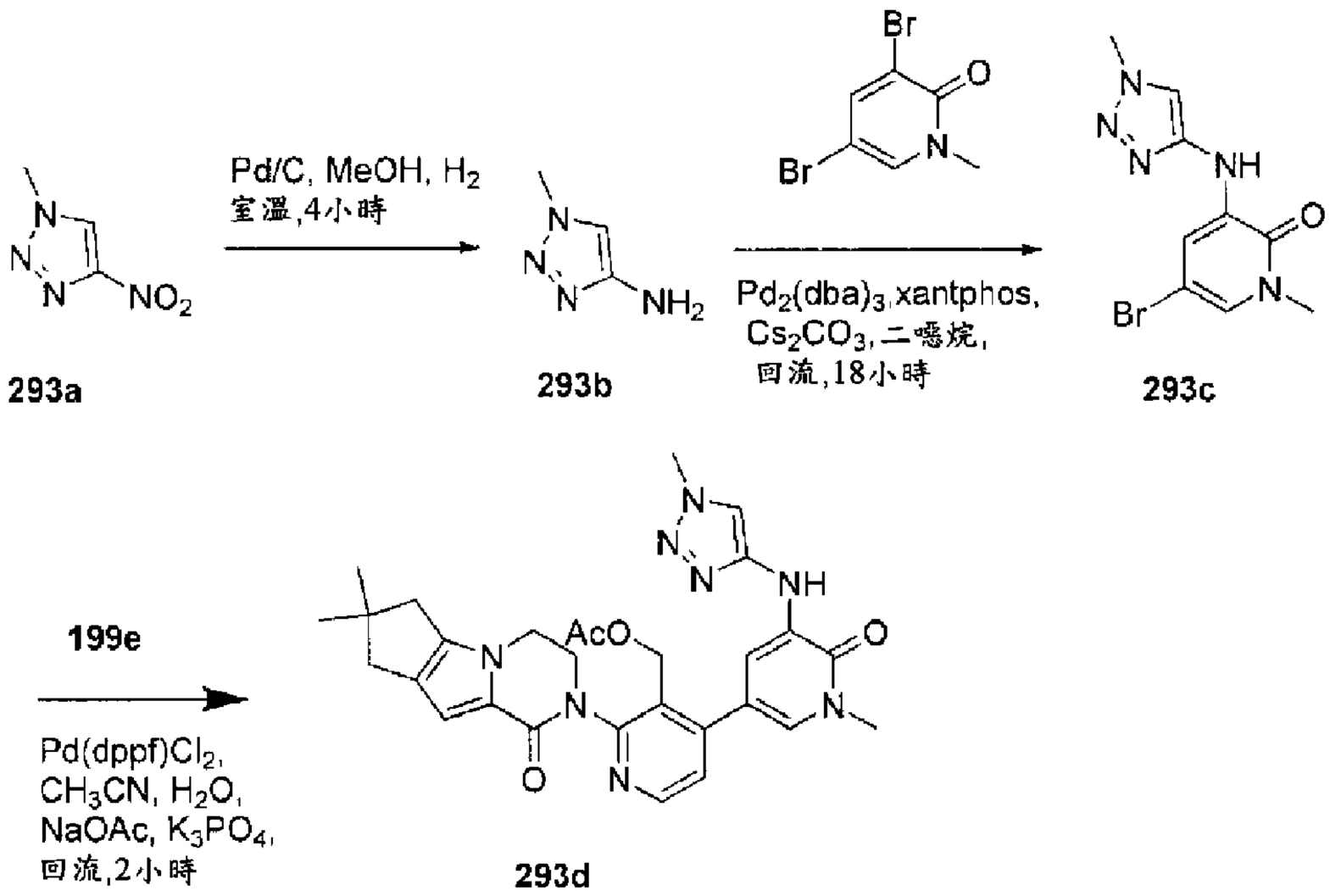
292a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**242a** (344 mg，1.0 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}吡啶-3-甲醛**282i** (538.5 mg，1.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (91.5 mg，0.10 mmol)、三環己基膦(112 mg，0.40 mmol)、碳酸銫(652 mg，2.0 mmol)、1,4-二噁烷(20 mL)及水(0.5 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在75℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物用石油醚洗滌，得到呈黑色固體狀之**292a** (300 mg，粗物質)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 542.2。

實例292　3-[4-[5-[(1,5-二甲基吡唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮**292**

在0℃下向**292a** (162.6 mg，0.30 mmol)於甲醇(6 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(114 mg，3.0 mmol)。反應物在25℃下攪拌0.5小時。其接著用水(10 mL)淬滅。所得混合物在減壓下蒸發且殘餘物用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**292** (35 mg，22%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 543.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.40 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.92 (d, J=4.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

實例293a　1-甲基-4-硝基-1H-1,2,3-三唑**293a**



在0℃下向含有4-硝基-2H-1,2,3-三唑(2.0 g，17.5 mmol)及THF (10 mL)之100 mL單頸圓底添加NaH (1.7 g，35.0 mmol，2.0當量)。混合物在0℃下攪拌15分鐘。添加碘甲烷(3.68 g，26.3 mmol，1.5當量)於丙酮(40 mL)中之溶液且所得反應混合物在室溫下攪拌2小時。此後，在0℃下反應物藉由水(20 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(100 mL)稀釋。其接著用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用6:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈淡黃色固體狀之**293a** (800 mg，35%)及呈白色固體狀之區位異構體1-甲基-5-硝基-1H-1,2,3-三唑(1.34 g，60%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 4.26 (s, 3H)。

實例293b　1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-胺**293b**

根據實例130b中之程序且以**293a** (800 mg，6.25 mmol)及10%鈀/碳(50%濕，160 mg)為起始物，得到呈黃色固體狀之**293b** (600 mg，

98%)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (brs, 2H)。

實例293c　5-溴-1-甲基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**293c**

根據實例130c中之程序且以**293b** (500 mg，5.10 mmol，1.0當量)及3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.04 g，7.65 mmol，1.5當量)為起始物，得到呈黃色固體狀之**293c** (760 mg，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 283.9。

實例293d　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**293d**

根據實例283b中之程序且以**293c** (150 mg，0.53 mmol，1.0當量)及{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (629 mg，1.59 mmol，3.0當量)為起始物，得到呈黃色固體狀之**293d** (110 mg，37%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 557.4。

實例293　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(1-甲基三唑-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**293**

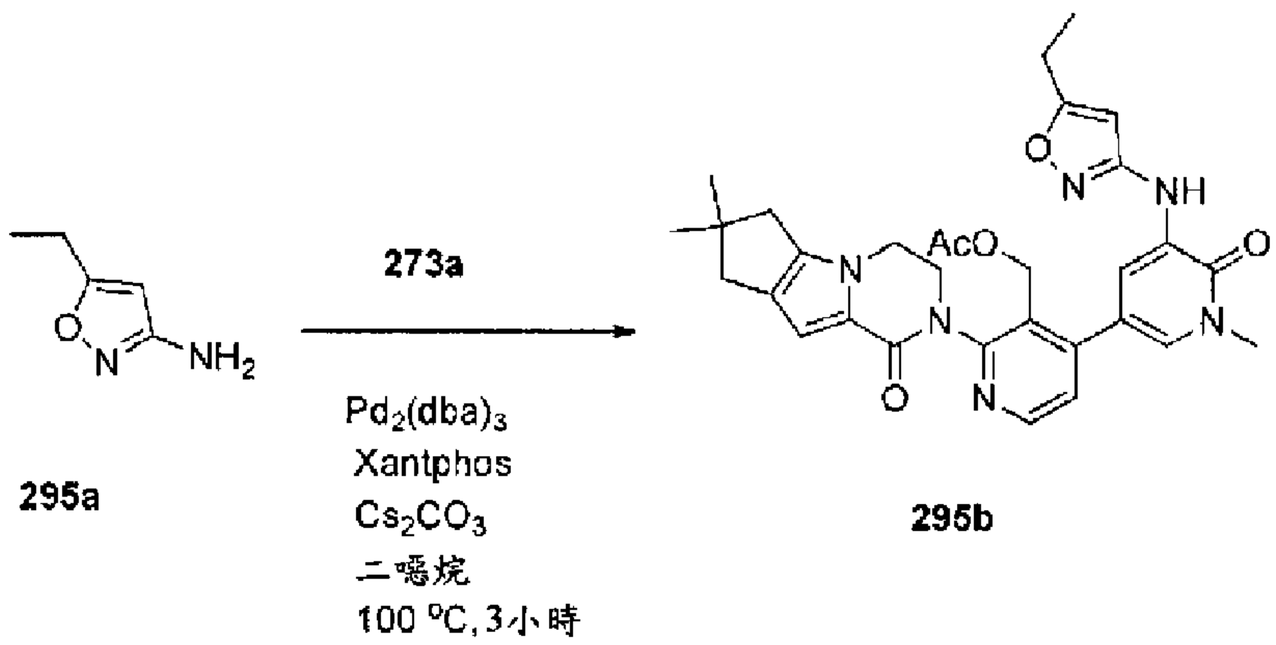
根據實例283中之程序且以**293d** (110 mg，0.20 mmol)為起始物，得到呈淺黃色固體狀之**293** (78 mg，75%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 514.9。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H),

5.25 (brs, 1H), 4.65-4.38 (m, 3H), 4.21-4.20 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。

實例294　3-[4-[5-[(5-第三丁基異噁唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**294**

根據實例273中之程序且用5-(第三丁基)異噁唑-3-胺取代2-胺基吡啶，製備**294** (5.1 mg，產率16%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.90 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 3H), 3.85 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (d, J=7.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.22 (s, 6H)。ES-MS *m/z* 557.4 [M+1]。

實例295a　5-乙基異噁唑-3-胺**295a**



向3-側氧基戊腈(1.0 g，10.3 mmol)於水(20 mL)中之溶液中添加NaOH (535.6 mg，13.4 mmol)。攪拌5分鐘後，添加羥胺鹽酸鹽(787.4 mg，11.33 mmol)且混合物在40℃下加熱12小時。此刻，添加濃HCl (3 mL)且反應混合物在50℃下加熱2小時。藉由LCMS分析反應混合

物，顯示完全轉變成所需產物。其接著冷卻至室溫且用NaOH水溶液(30%)調節pH至10。混合物用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用2:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**295a** (300 mg，25%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 113.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 5.55 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 1.13 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

實例295b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{5-[(5-乙基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**295b**

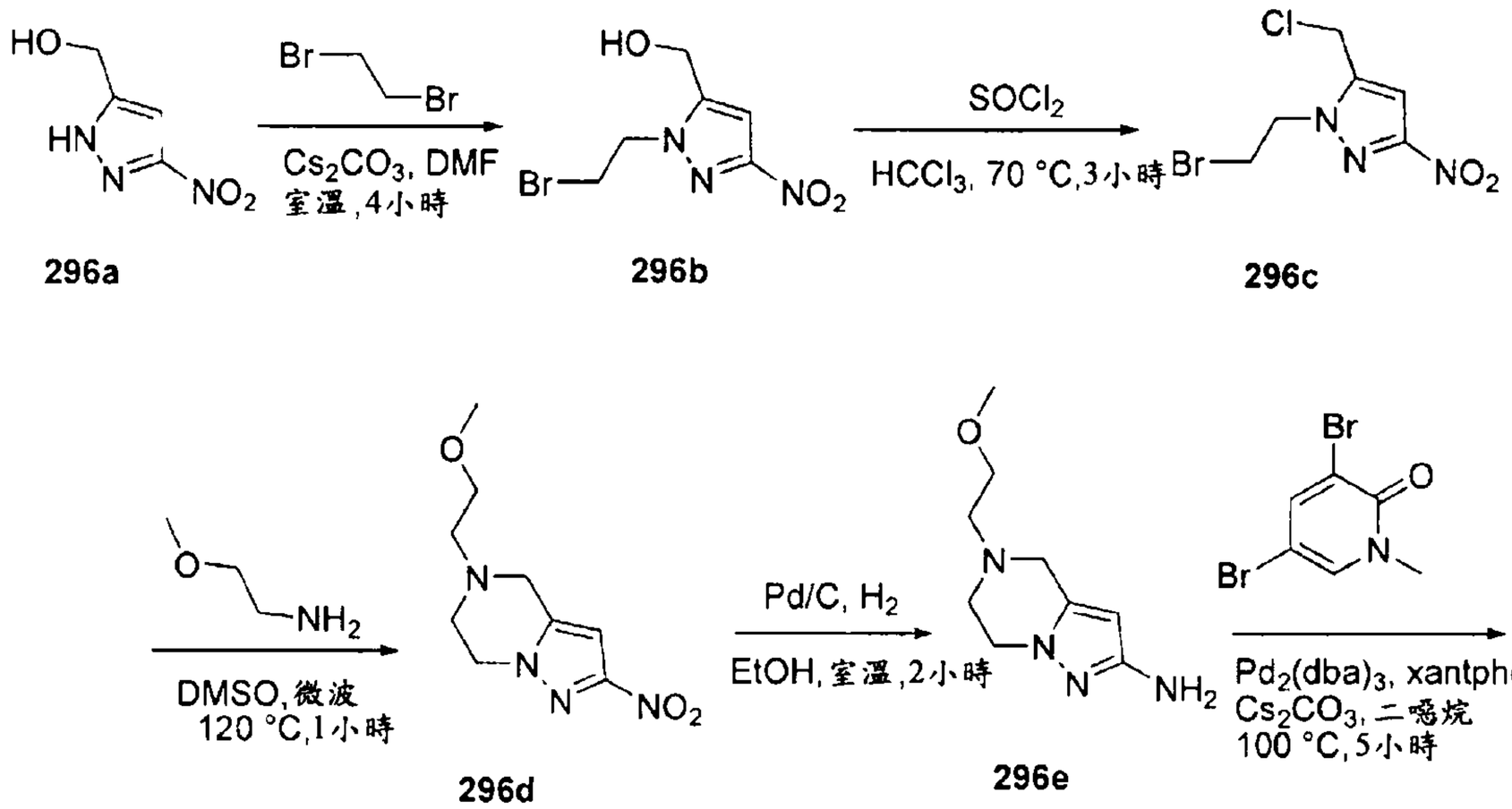
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**295a** (24.8 mg，0.222 mmol)、乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a** (100 mg，0.185 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (8.5 mg，0.0093 mmol)、Xantphos (10.7 mg，0.019 mmol)、Cs_2CO_3 (120.6 mg，0.37 mmol)及二噁烷(10 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱3小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用乙腈(0.5 mL)洗滌，得到呈白色固體狀之**295b** (52 mg，49.5%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 570.8。

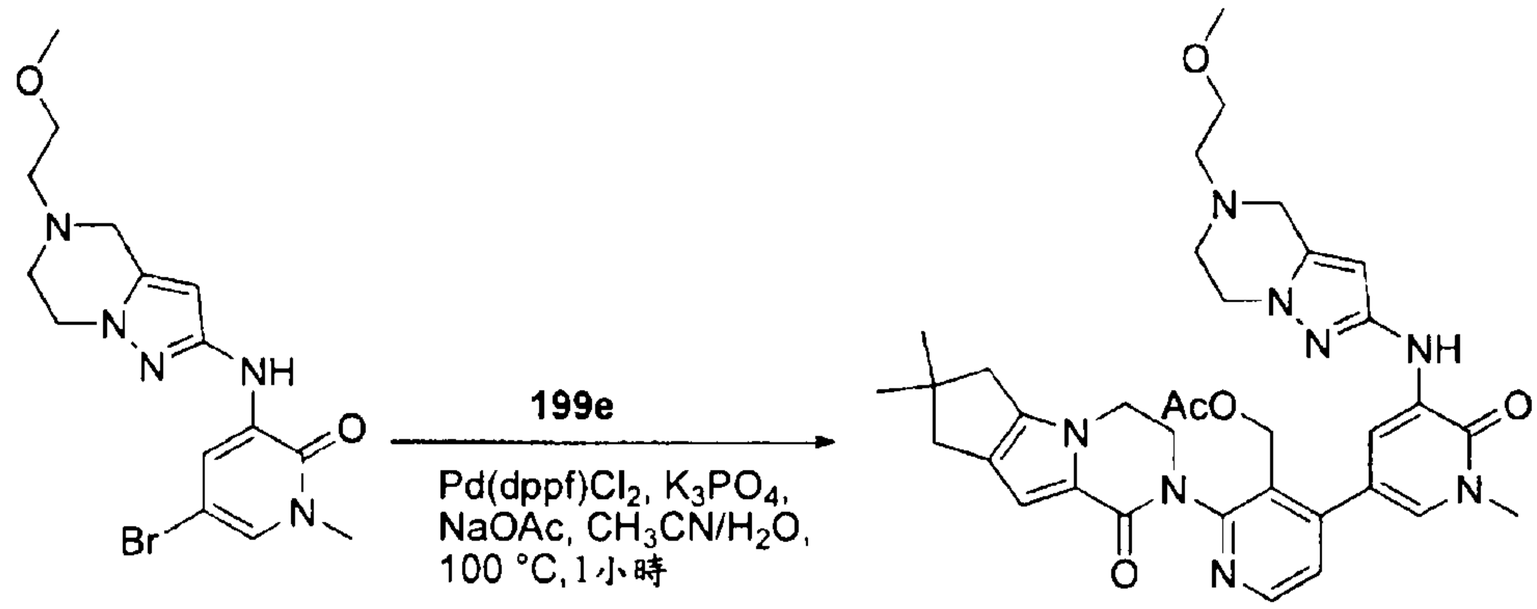
實例295　3-[4-[5-[(5-乙基異噁唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯

并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**295**

向**295b** (42 mg，0.0736 mmol)於THF (4 mL)、異丙醇(4 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(17.7 mg，0.736 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物用水(5 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**295** (22 mg，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 528.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.19 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

實例296a　(3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇**296a**





296f　　296g

裝備有氮氣入口之100 mL三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入3-硝基吡唑-5-甲酸(0.56 g，3.56 mmol)及THF (8 mL)。系統使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃。硼烷-THF複合物溶液(1.0 M，11 mL，11.0 mmol)以維持內部反應溫度低於5℃之速率添加。添加結束後，移除冷卻浴且反應物在60℃下攪拌3小時。此後，反應物使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃，添加水(2 mL)及4 *N*鹽酸(2 mL)。反應混合物在70℃下攪拌1小時，以破壞硼烷-吡唑複合物。其冷卻至室溫且在減壓下濃縮至約1 mL體積。添加乙酸乙酯(20 mL)及水(10 mL)且混合物攪拌15分鐘。水層分離且用乙酸乙酯(4×10 mL)萃取。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈淡黃色固體狀之**296a** (345 mg，68%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 144。

實例296b　(1-(2-溴乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇**296b**

296a (345 mg，2.41 mmol)及碳酸銫(965 mg，2.96 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物使用冰/丙酮浴冷卻至0℃，且逐份添加二溴乙烷(4.48 g，24.1 mmol)(無放熱)。反應物在0℃下攪拌1小時且在室溫下

攪拌4小時。此後，添加乙酸乙酯(20 mL)及水(15 mL)。水層分離且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，得到粗產物，其藉由矽膠管柱層析，用6:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到**296b** (300 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 250。

實例296c　1-(2-溴乙基)-5-(氯甲基)-3-硝基-1H-吡唑**296c**

裝備有氮氣入口及回流冷凝器之50 mL三頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**296b** (438 mg，1.76 mmol)及氯仿(10 mL)。反應物使用冰/丙酮浴冷卻至-5℃且逐份添加$SOCl_2$ (628 mg，5.28 mmol)。冷卻浴移除且反應物在70℃下攪拌3小時。此後，溶劑在減壓下移除。乙酸乙酯添加至殘餘物且所得溶液冷卻至-5℃。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)，直至達到pH 8.5。混合物分配於乙酸乙酯與水之間。合併之有機層用飽和碳酸鈉水溶液(2×5 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除。濾液在減壓下濃縮，得到**296c** (284 mg，60%)。

實例296d　5-(2-甲氧基乙基)-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**296d**

向裝備有磁性攪拌器之微波小瓶饋入**296c** (2.67 g，10.0 mmol)、2-甲氧基乙胺(2.25 g，30.0 mmol)及DMSO (14 mL)。反應混合物在微波照射下在120℃下加熱1.0小時。其冷卻至室溫且用乙酸乙酯(40 mL)稀釋。混合物用水(3×15 mL)洗滌。有機層乾燥且過濾。濾液在壓力下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**296d** (1.7 g，75%)。MS-ESI: $[M+H]^+$

227.0。

實例296e　5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**296e**

向**296d** (1.7 g，7.5 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%，800 mg)。向反應物饋入氫氣(經由氣球)且在室溫下攪拌2小時。反應結束後，混合物經CELITE®塞過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**296e** (1.2 g，82%)，其未經進一步純化直接使用。MS-ESI: $[M+H]^+$ 197.3。

實例296f　5-溴-3-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**296f**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(40 mL)、**296e** (588 mg，3.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(800 mg，3.0 mmol)及碳酸銫(1.96 g，6.0 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液20分鐘後，添加xantphos (173 mg，0.30 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (137 mg，0.15 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×15 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物固體藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**296f** (745 mg，65%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 382.9。

實例296g　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(5-{[5-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**296g**

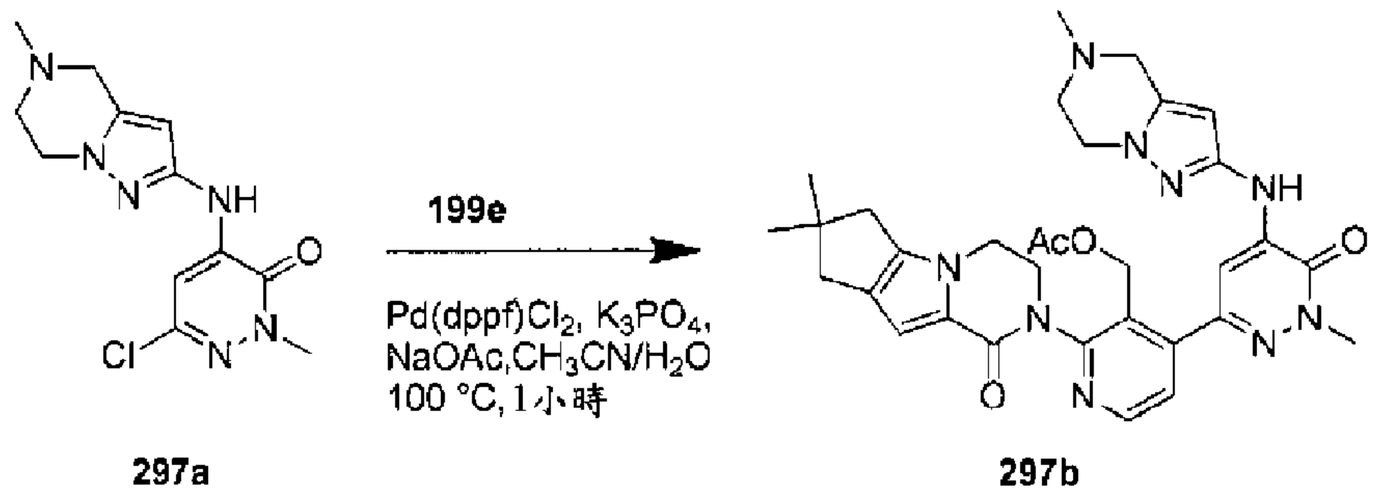
向裝備有回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (198 mg，0.50 mmol)、**296f** (190 mg，0.50 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.0 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (21 mg，0.025 mmol)、乙腈(8 mL)及水(0.5 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物分配於二氯甲烷(20 mL)與水(10 mL)之間。水層用二氯甲烷(2×20 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**296g** (163 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 654.9。

實例296　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**296**

向**296g** (160 mg，0.245 mmol)於THF/異丙醇/水(8/5/3 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(29 mg，1.22 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時且在壓力下蒸發。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**296** (117 mg，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 613.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.05 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H),

4.36-4.34 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61-3.59 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.04-3.03 (m, 2H), 2.80 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)。

實例297a 6-氯-2-甲基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)噠嗪-3(2H)-酮**297a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(30 mL)、5-甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**113e** (1.70 g，11.2 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(2.68 g，12.0 mmol)及碳酸銫(7.30 g，22.4 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液30分鐘後，添加Xantphos (0.59 g，1.02 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (467 mg，0.51 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗且在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**297a** (1.9 g，60%)。LCMS: $[M+H]^+$ 295.1。

實例297b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-甲基-

4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基]吡啶-3-基)甲酯**297b**

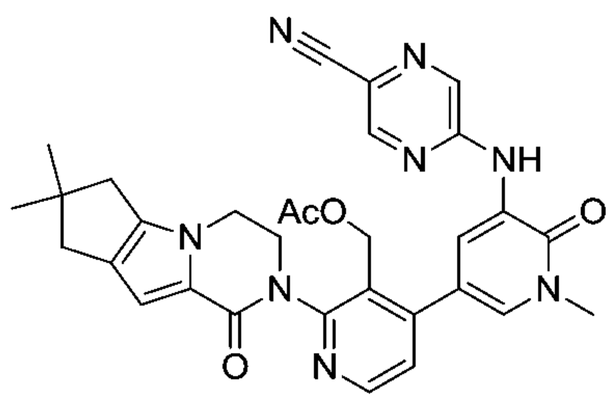
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入**297a** (195 mg，0.66 mmol)、乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲酯**199e** (315 mg，0.66 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (40 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (250 mg，1.2 mmol)、乙酸鈉(100 mg，1.20 mmol)、乙腈(8 mL)及水(1 mL)。系統抽空，接著用N_2再填充。其接著在100℃下加熱1小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**297b** (150 mg，38%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 612.3。

實例297 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**297**

297b (150 mg，0.24 mmol)及水合氫氧化鋰(96 mg，2.4 mmol)於THF (8 mL)、異丙醇(8 mL)及水(2 mL)中之混合物在40℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物分配於二氯甲烷(15 mL)與水(10 mL)之間。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**297** (98 mg，70%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 570.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.19-4.18 (m, 2H), 3.96-3.95 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 1H),

3.75 (s, 3H), 3.53-3.52 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

實例298a　乙酸(4-{5-[(5-氰基吡嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**298a**



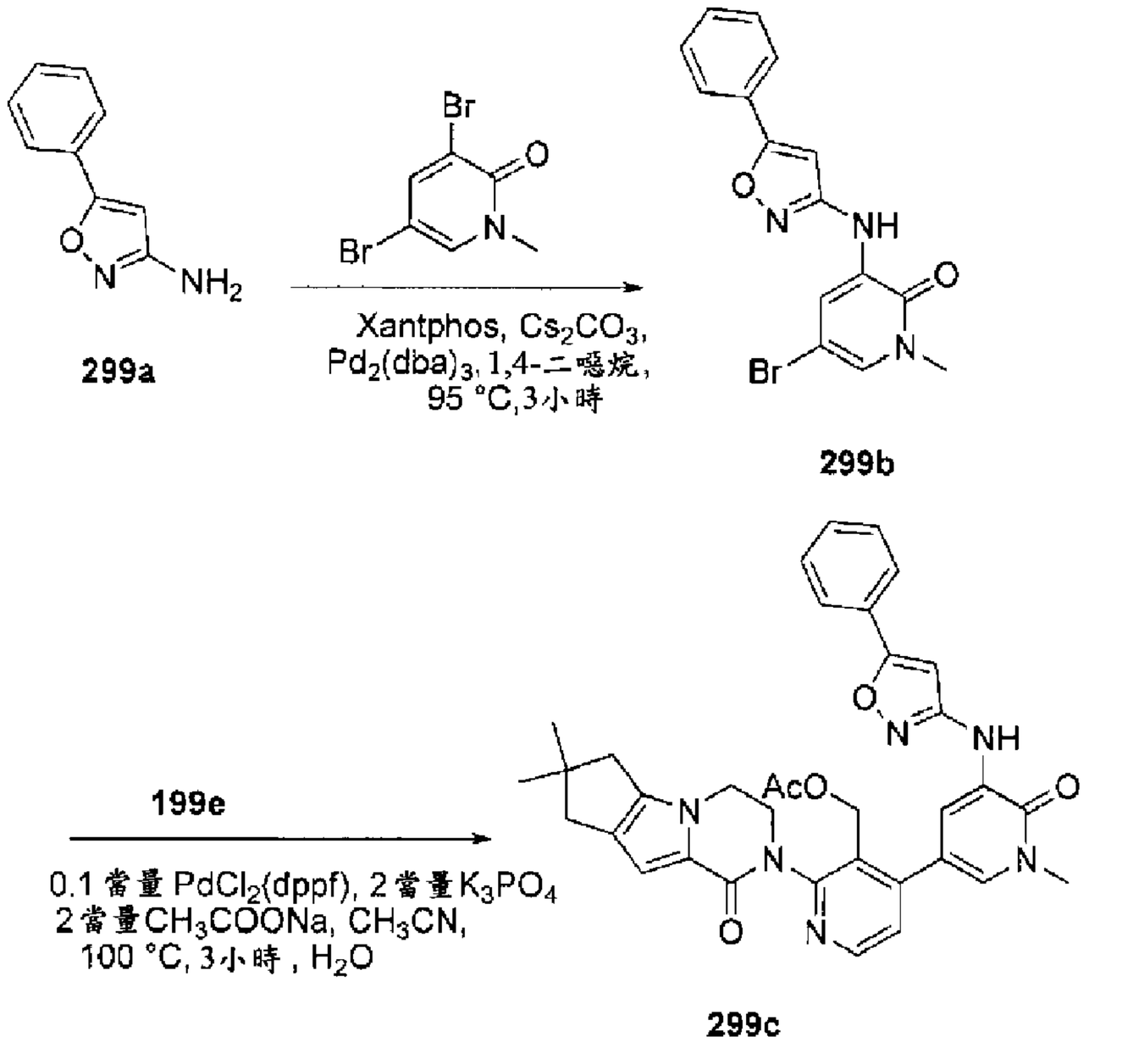
298a

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a** (269 mg，0.50 mmol)、5-胺基吡嗪-2-甲腈(60 mg，0.50 mmol)、XantPhos (29 mg，0.050 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (45 mg，0.050 mmol)、Cs_2CO_3 (326 mg，1.0 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。在三次大氣壓/氬氣沖洗後，反應混合物在微波照射下在100℃下加熱1小時。混合物過濾且固體用甲醇(50 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**298a** (200 mg，69%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 579.3。

實例298　5-[[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]胺基]吡嗪-2-甲腈**298**

298a (200 mg，0.35 mmol)及氫氧化鋰(84 mg，3.5 mmol)於異丙醇/THF (5 mL/5 mL)及水(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(10 mL)之間。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**298** (40 mg，21%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 537.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.701 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.00 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

實例299a　5-苯基異噁唑-3-胺**299a**



向3-側氧基-3-苯基丙腈(1.5 g，10.3 mmol)及NaOH (452 mg，

11.3 mmol)於水(10 mL)/EtOH (10 mL)中之攪拌溶液中添加羥胺鹽酸鹽(785 mg，11.3 mmol)。混合物在80℃下攪拌隔夜。此刻，添加濃HCl (1.3 mL，15.5 mmol)且所得混合物在80℃下加熱2小時。其接著鹼化至pH 10且用乙酸乙酯萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(1:50至1:10)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**299a** (1.1 g，68%)。MS-ESI: $[M+H]^+$161.3。

實例299b　5-溴-1-甲基-3-(5-苯基異噁唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**299b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(40 mL)、**299a** (640 mg，4.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.1 g，4.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (366.8 mg，0.40 mmol)、XantPhos (462.4 mg，0.80 mmol)及碳酸銫(2.6 g，8.0 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在92℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物用乙腈洗滌，得到**299b** (1.7 g，87%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 346.0。

實例299c　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-6-側氧基-5-[(5-苯基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-1,6-二氫吡啶-吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**299c**

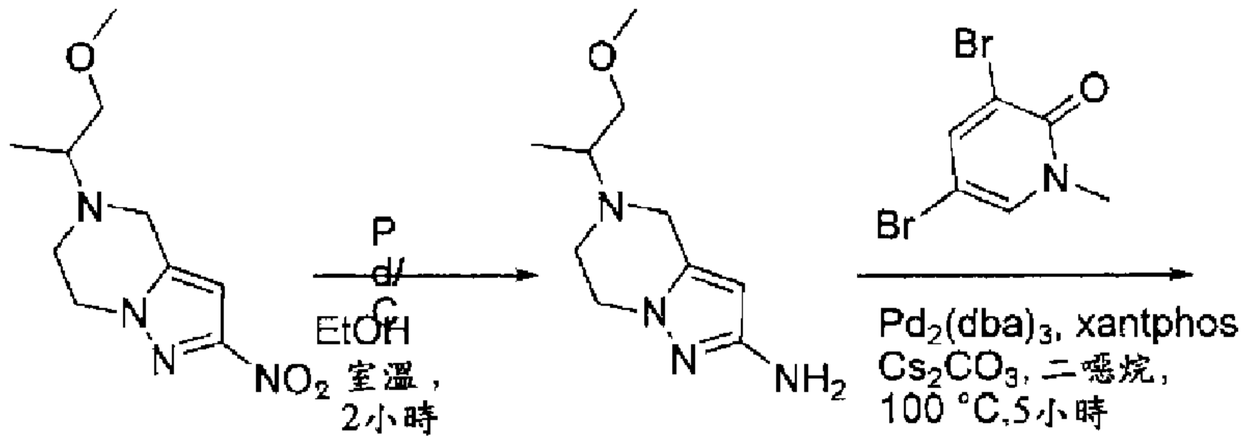
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**299b** (138 mg，0.40 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜-三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (158.8 mg，0.40 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (32.7 mg，0.040 mmol)、K_3PO_4 (169.6 mg，0.80 mmol)、乙酸鈉(108.8 mg，0.80 mmol)、水

(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**299c** (120 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 618.8。

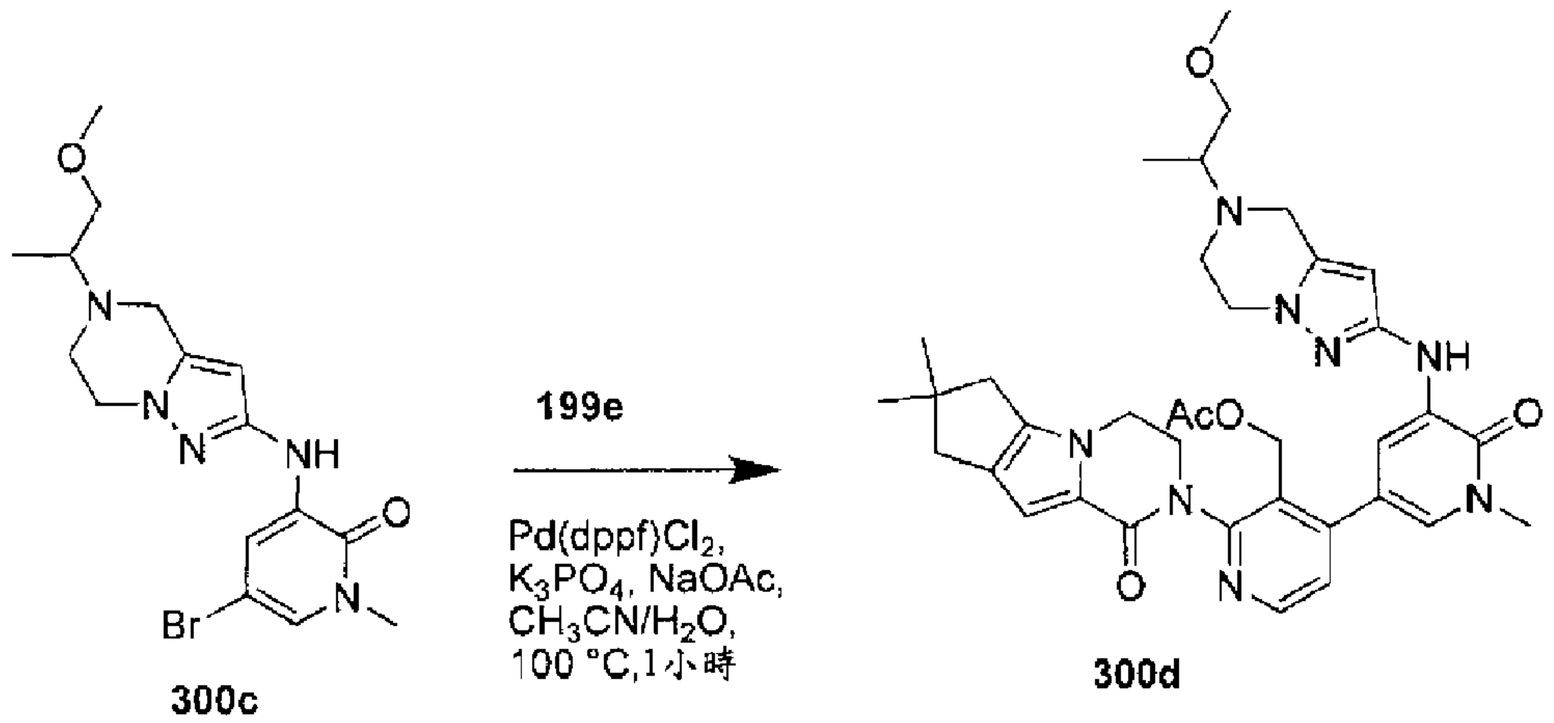
實例299　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-[(5-苯基異噁唑-3-基)胺基]-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**299**

299c (100 mg，0.16 mmol)及氫氧化鋰(96 mg，4.0 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在40℃下攪拌30分鐘。反應混合物在減壓下濃縮且用水(5 mL)稀釋。所得混合物用二氯甲烷萃取3次。合併之有機層在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**299** (35 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 576.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.35 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)。

實例300a　5-(1-甲氧基丙-2-基)-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**300a**



300a　　300b



300c　　300d

向裝備有磁性攪拌器之微波小瓶饋入1-(2-溴乙基)-5-(氯甲基)-3-硝基-1H-吡唑**296c** (1.0 g，3.7 mmol)、1-甲氧基丙-2-胺(1.0 g，11.2 mmol)及DMSO (6 mL)。混合物在微波照射下在120℃下加熱1.0小時。其冷卻至室溫且用水(30 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(60/1至1/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**300a** (600 mg，68%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 241.0。

實例300b　5-(1-甲氧基丙-2-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**300b**

向**300a** (600 mg，2.5 mmol)於EtOH (40 mL)中之溶液添加Pd/C (10%，60 mg)。向反應混合物饋入氫氣(經由氣球)且在室溫下攪拌2小時。反應結束後，混合物經CELITE®塞過濾。濾液在減壓下濃縮，

得到呈黃色固體狀之**300b** (467 mg，89%)，其未經進一步純化即使用。MS-ESI: $[M+H]^+$ 211.1。

實例300c　5-溴-3-(5-(1-甲氧基丙-2-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]-吡嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**300c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(40 mL)、**300b** (400 mg，1.9 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(H-001) (508 mg，1.9 mmol)及碳酸銫(1.24 g，3.8 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液20分鐘後，添加xantphos (109 mg，0.19mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (87 mg，0.095 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×30 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**300c** (436 mg，58%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 396.0。

實例300d　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(5-{[5-(1-甲氧基丙-2-基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**300d**

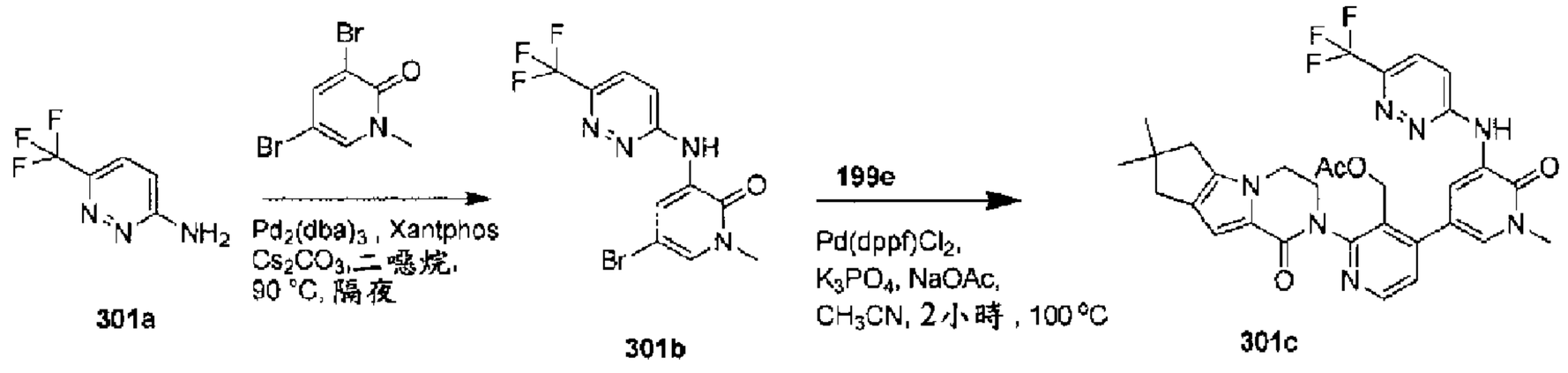
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (238 mg，0.60 mmol)、**300c** (240 mg，0.80 mmol)、K_3PO_4 (254 mg，1.2 mmol)、乙酸鈉(98 mg，1.6 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg，0.030 mmol)及乙腈/水(12/0.5 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱1小時。

藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物分配於二氯甲烷(30 mL)與水(30 mL)之間。水層用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**300d** (200 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 669.4。

實例300 (R)-2-(3'-(羥基甲基)-5-((5-(1-甲氧基丙-2-基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)-7,7-二甲基-2,3,4,6,7,8-六氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**300**

向**300d** (200 mg，0.30 mmol)於THF/異丙醇/水(6/3/3 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(36 mg，1.5 mmol)。混合物在30℃下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物分配於乙酸乙酯(15 mL)與(10 mL)之間。水相用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機層乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。進行製備型HPLC及對掌性解析，得到兩種對映異構體：呈白色固體狀之**300** (35 mg，18.6%)；及呈白色固體狀之**303** (28 mg，15%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 627.4。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.05-5.03 (m,1H), 4.67-4.45 (m,1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.17 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例301a　6-(三氟甲基)噠嗪-3-胺**301a**



3-氯-6-三氟甲基噠嗪(1.6 g，8.80 mmol)及氫氧化銨(9 mL)於THF (3 mL)中之混合物在微波反應器中在100℃下加熱1小時。此後，反應混合物蒸發且殘餘物用二氯甲烷萃取。合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下蒸發，得到呈白色固體狀之**301a** (1.3 g，93%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 164.1。

實例301b　5-溴-1-甲基-3-(6-(三氟甲基)噠嗪-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**301b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**301a** (750 mg，4.6 mmol)、XantPhos (532 mg，0.92 mmol)、Pd_2dba_3 (421 mg，0.46 mmol)、2-溴-4-氯菸鹼醛(H-001) (1.84 g，6.9 mmol)、Cs_2CO_3 (3.0 g，9.2 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在90℃下加熱隔夜。反應結束後，混合物過濾且固體用甲醇(30 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**301b** (1.38 g，89%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 350.8。

實例301c　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(1-甲基-6-側氧基-5-{[6-(三氟甲基)噠嗪-3-基]胺基}-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**301c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**301b** (300 mg，0.86 mmol)、乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-3-基)甲酯**199e** (824 mg，1.72 mmol)、CH_3COONa (140 mg，1.72 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (70 mg，0.086 mmol)、K_3PO_4 (360 mg，1.72 mmol)、乙腈(20 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物20分鐘後，其在氮氣氛圍下在100℃下加熱2小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**301c** (125 mg，23%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 622.3。

實例301　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-6-側氧基-5-[[6-(三氟甲基)噠嗪-3-基]胺基]-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**301**

301c (90 mg，0.14 mmol)及氫氧化鋰(24 mg，0.56 mmol)於異丙醇/THF/水(6 mL/4 mL/2 mL)中之混合物在室溫下攪拌0.5小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物分配於二氯甲烷(20 mL)與水(10 mL)之間。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**301c** (39 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 580.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.87 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 3H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 1.2 (s, 6H)。

實例302a　N-甲基(1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲胺**302a**

向0℃(冰浴)下$MeNH_2$ (30% wt於水中) (2.5 g，20 mmol)於丙酮(10 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (415 mg，3 mmol)，接著逐滴添加5-(溴甲基)-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑(220 mg，1 mmol)於丙酮(5 mL)中之溶液。反應混合物接著升溫至室溫且攪拌3小時。溶劑移除且殘餘物用二氯甲烷(3×15 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色油狀之**302a** (170 mg，99%)，其未經另外純化即用於下一步中。LCMS: $(M+H)^+$ 171。

實例302b　N-甲基-N-((1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲基)氧雜環丁-3-胺**302b**

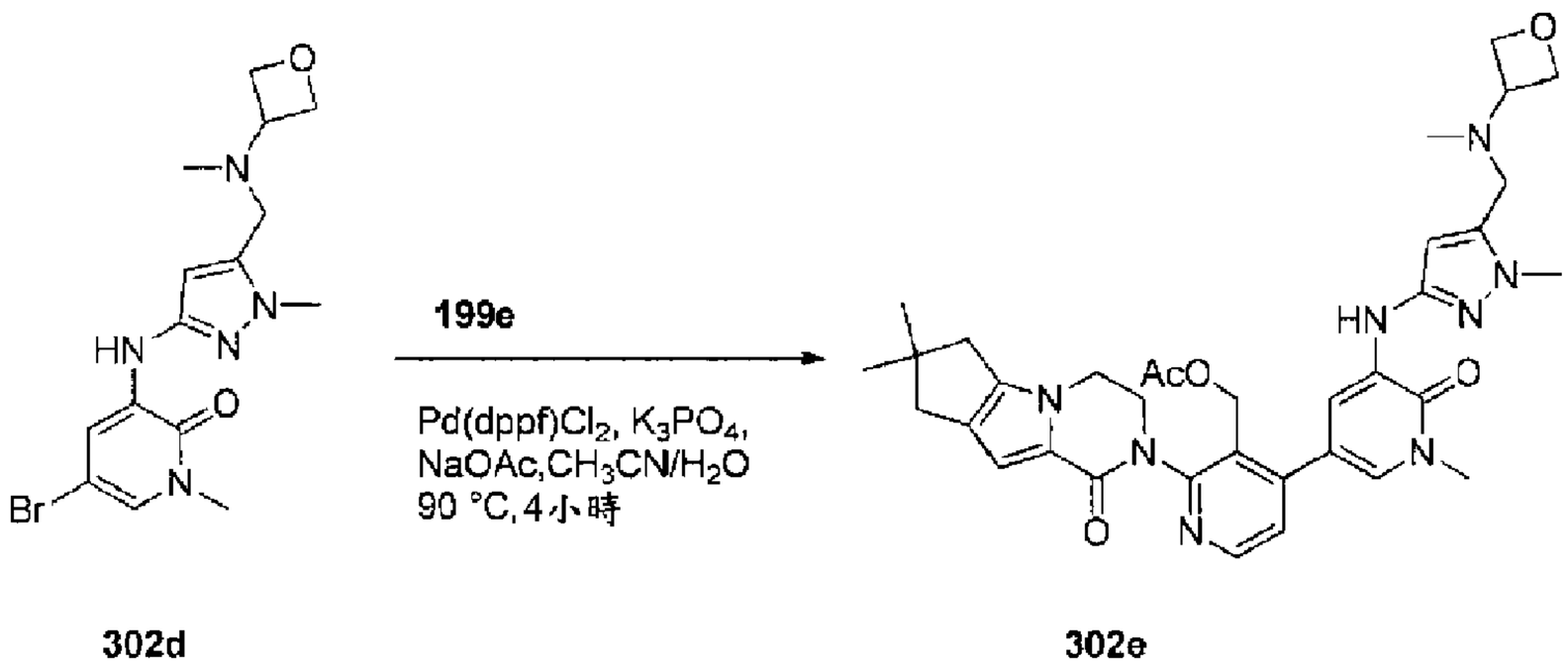
在氮氣保護下在室溫下向**302a** (170 mg，1 mmol)於甲醇(4 mL)中之混合物添加$ZnCl_2$ (1 mmol/L乙醚溶液) (2 mL，2 mmol)及氧雜環丁-3-酮(150 mg，2 mmol)，接著添加$NaBH_3CN$ (130 mg，2 mmol)。反應混合物升溫至50℃且攪拌3小時。混合物接著冷卻至室溫且溶劑移除。殘餘物在急驟管柱上，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**302b** (180 mg，80%，兩步)。LCMS: $(M+H)^+$ 227。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.99 (s, 1H), 4.52 (t, J=6.5, 2H), 4.42 (t, J=6, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)。

實例302c　1-甲基-5-((甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)甲基)-1H-吡唑-3-胺**302c**

向**302b** (1.8 g，7.96 mmol)於乙醇(20 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加NH_4Cl (3.3 g，63.6 mmol)及鐵粉(1.80 g，31.8 mmol)。反應混合物在70℃下加熱2小時。此後，混合物冷卻至室溫且過濾。濾液蒸

發且殘餘物用二氯甲烷(3×30 mL)萃取，Na_2SO_4乾燥，且濃縮，得到粗產物，其在急驟管柱上，用含有0.5%三乙胺之50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色油狀之**302c** (1.3 g，83%)。LCMS: $(M+H)^+$ 197。

實例302d 5-溴-1-甲基-3-(1-甲基-5-((甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)甲基)-1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**302d**



302d **302e**

根據實例292c中之程序且以**302c**及3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮為起始物，得到**302d**，產率63%。LCMS: $(M+H)^+$ 383。^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.5, 1H), 7.36 (d, J=2.5, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.50 (t, J=7, 2H), 4.40 (t, J=6.5, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.01 (s, 3H)。

實例302e 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.02,6]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(1-甲基-5-{[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]甲基}-1H-吡唑-3-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**302e**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入**302d** (200 mg，0.52 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-

1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸 **199e** (210 mg，0.53 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (37 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (250 mg，1.2 mmol)、乙酸鈉(100 mg，1.20 mmol)、乙腈(8 mL)及水(0.5 mL)。系統抽空，接著用N_2再填充。混合物在100℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**302e** (150 mg，44%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 655.3。

實例302 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-甲基-5-[[甲基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]甲基]吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮 **302**

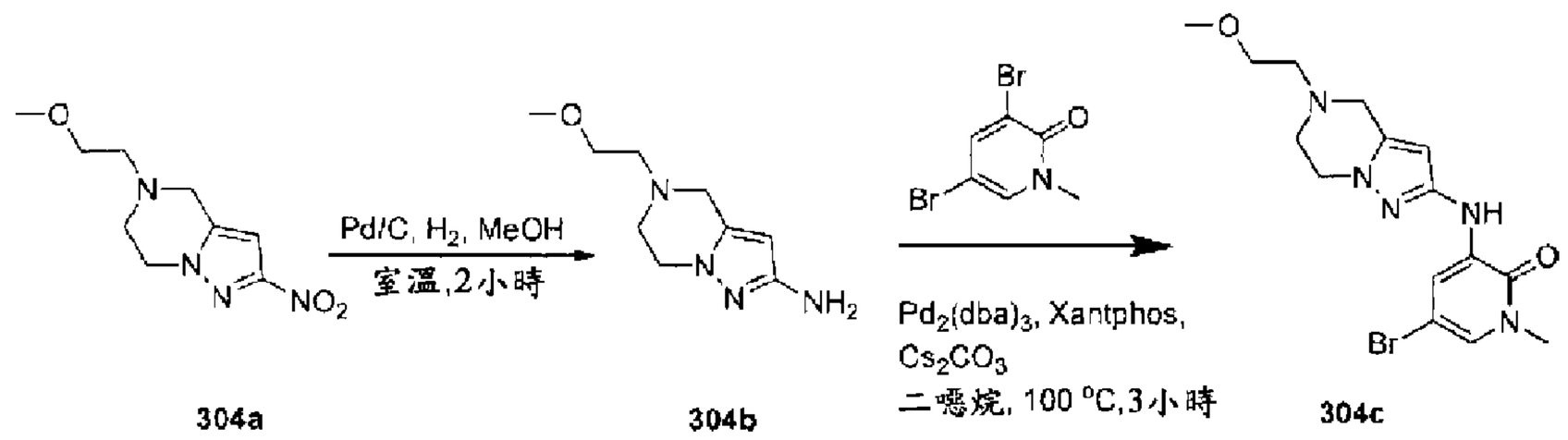
302e (150 mg，0.23 mmol)及水合氫氧化鋰(90 mg，2.3 mmol)於THF (8 mL)、異丙醇(8 mL)及水(2 mL)中之混合物在40℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下濃縮。殘餘物分配於水(10 mL)與二氯甲烷(3×15 mL)之間。合併之有機萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**302** (105 mg，75%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 612.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 3H), 4.40-4.38 (m, 3H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H),2.43-2.42 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

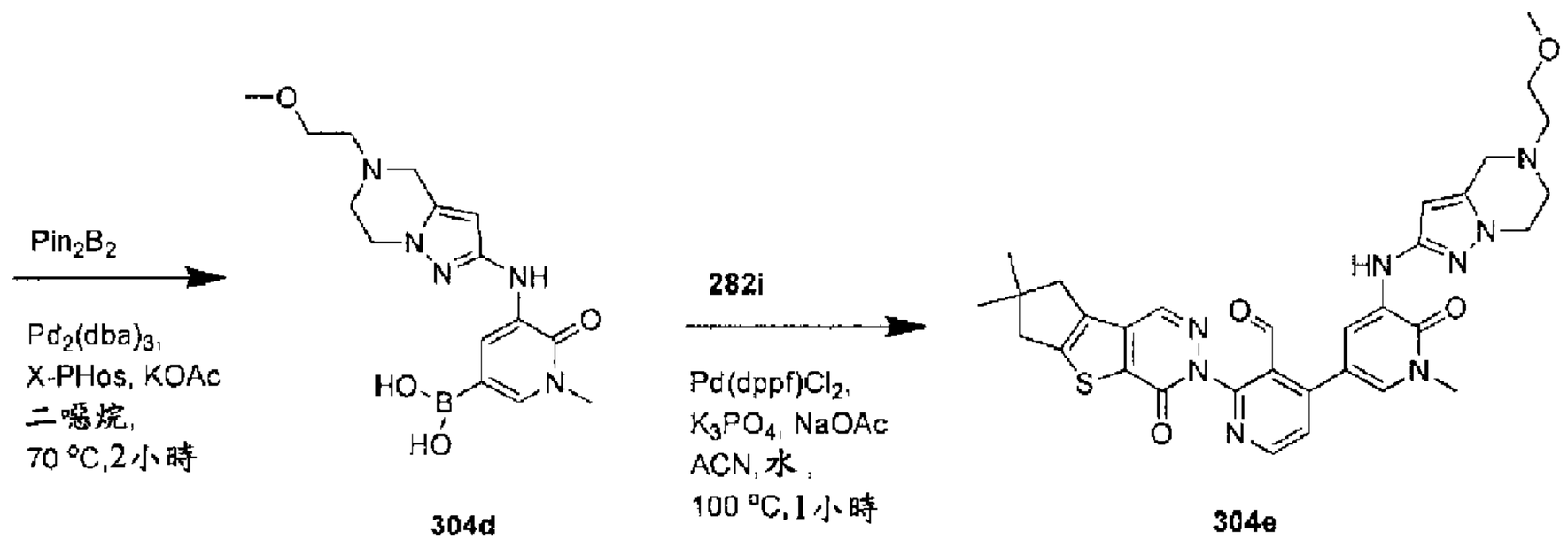
實例303 (*S*)-10-[3-(羥基甲基)-4-[5-({5-[(2*R*)-1-甲氧基丙-2-基]-

4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-2-基]-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**303**

根據實例300，獲得呈白色固體狀之單一對映異構體**303** (28 mg，15%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 627.4。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.05-5.03 (m,1H), 4.67-4.45 (m,1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 3H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.17 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。

實例304a　5-(2-甲氧基乙基)-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**304a**





向2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪(190 mg，1.13 mmol) **125i**於乙腈(10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (311.9 mg，2.26 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(188.3 mg，1.36 mmol)。反應混合物在微波照射下在80℃下加熱17小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**304a** (230 mg，90%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 227.0。

實例304b　5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**304b**

向**304a** (286 mg，1.26 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加Pd/C (28.6 mg)。系統抽空，接著用H_2再填充。在室溫下攪拌2小時後，混合物過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**304b** (240 mg，97%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 197.0。

實例304c　5-溴-3-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**304c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**304b** (230 mg，1.17 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(468.4 mg，1.76 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (53.5 mg，0.0585 mmol)、Xantphos (67.6 mg，0.117 mmol)、Cs_2CO_3 (762.8 mg，2.34 mmol)及二噁烷(20 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈深色固體狀之**304c** (380 mg，85%)。MS-ESI: $[M+H]^+$

382.2。

實例304d　3-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**304d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**304c** (330 mg，0.86 mmol)、Pin_2B_2 (329 mg，1.30 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (40 mg，0.043 mmol)、X-phos (41 mg，0.086 mmol)、乙酸鉀(169 mg，1.726 mmol)及二噁烷(10 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在70℃下加熱2小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用石油醚洗滌，得到呈深色油狀之**304d** (240 mg，80%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 348.3。

實例304e　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}-4-(5-{[5-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-甲醛**304e**

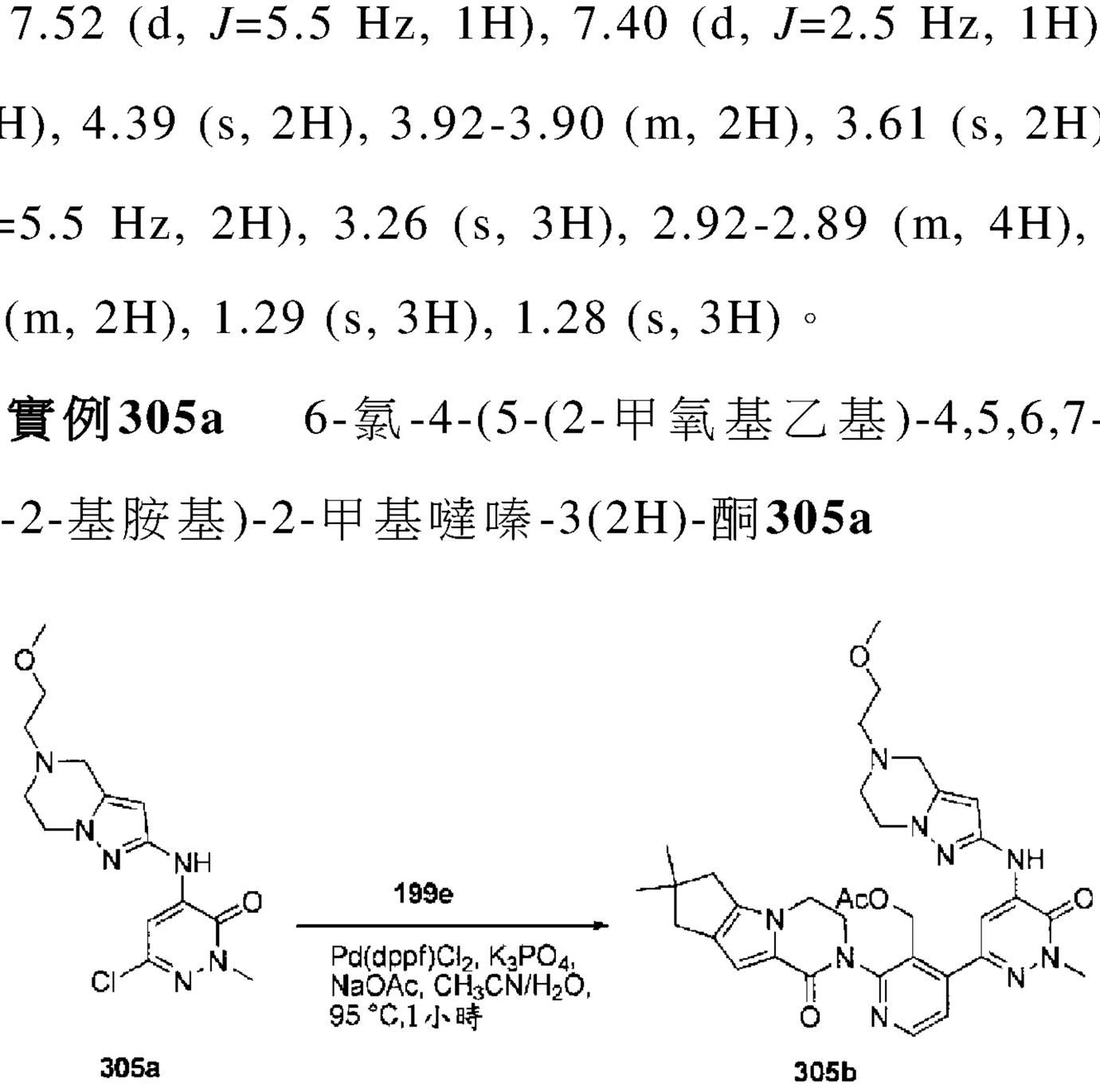
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}吡啶-3-甲醛**282i** (60 mg，0.167 mmol)、**304d** (143.4 mg，0.334 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (6.8 mg，0.0084 mol)、K_3PO_4 (70.8 mg，0.334 mmol)、乙酸鈉(27.4 mg，0.334 mmol)、乙腈(10 mL)及水(3滴)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用

40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**304e** (80 mg，77%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 626.8。

實例304　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮**304**

向**304e** (80 mg，0.128 mmol)於二氯甲烷(4 mL)及甲醇(4 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (9.7 mg，0.256 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。其用NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅並在減壓下濃縮且殘餘物用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**304** (23.5 mg，29%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 628.8。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.89 (s ,1H), 4.87 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

實例305a　6-氯-4-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮**305a**



向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**304b** (392 mg，2.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(446 mg，2.0 mmol)、碳酸銫(1.30 g，4.0 mmol)及1,4-二噁烷(40 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液10分鐘後，添加xantphos (115 mg，0.20 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (92 mg，0.10 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×15 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**305a** (412 mg，61%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 338.9。

實例305b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(5-{[5-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)吡啶-3-基)甲酯**305b**

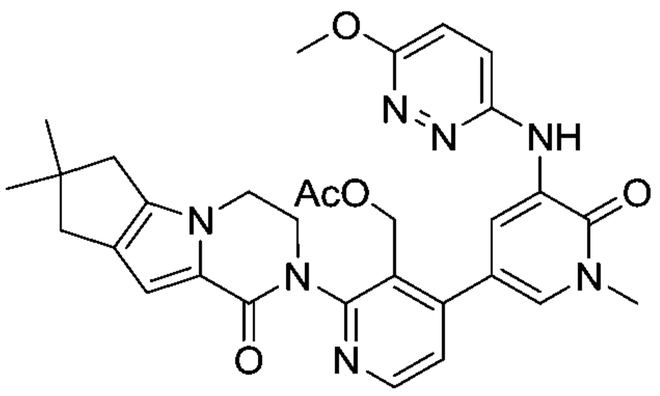
向裝備有回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入**305a** (200 mg，0.60 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (238 mg，0.60 mmol)、K_3PO_4 (254 mg，1.2 mmol)、乙酸鈉(98 mg，1.2 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 (22 mg，0.030 mmol)及乙腈/水(8/0.5 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物分配於二氯甲烷(30 mL)與水(20 mL)之間。水層用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。合併之有機萃取物經

Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**305b** (169 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 655.9。

實例305　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-噠嗪-3-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**305**

向**305b** (160 mg，0.24 mmol)於THF/異丙醇/水(6/4/3 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(29 mg，1.2 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物分配於水(15 mL)與乙酸乙酯(20 mL)之間。水相用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層乾燥且在壓力下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**305** (88 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 614.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.59-4.57 (m, 3H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 4H), 3.92-3.90 (m, 4H, 重疊), 3.77-3.75 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 1.28 (s, 6H)。

實例306a　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{5-[(6-甲氧基噠嗪-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**306a**



306a

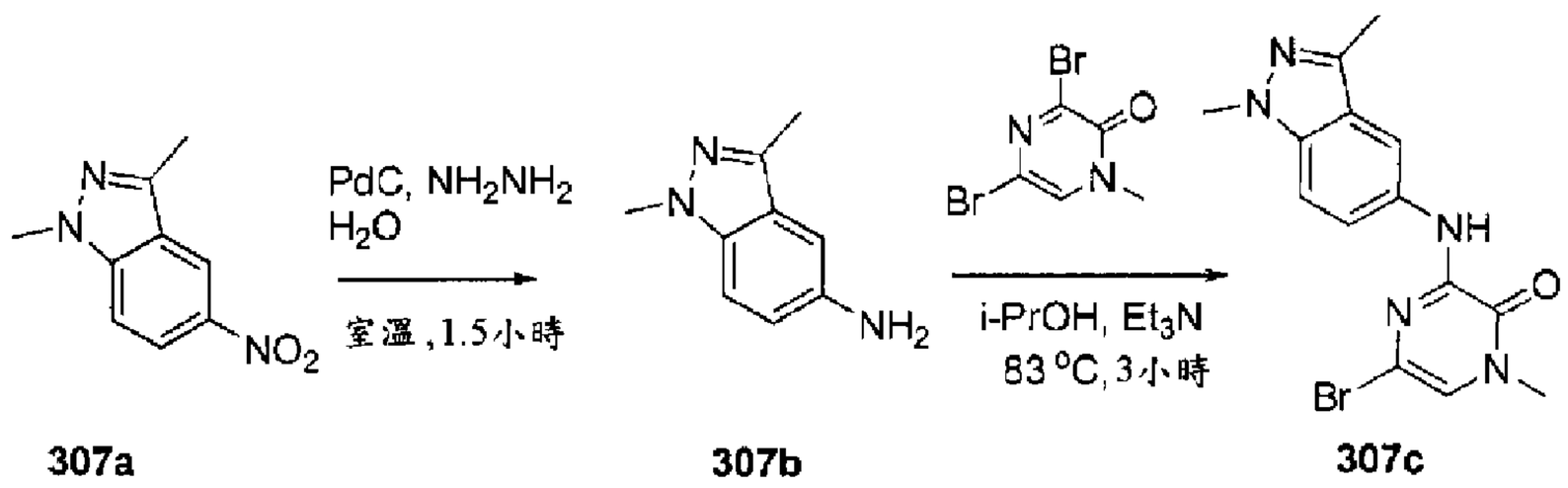
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入6-甲氧基噠嗪-3-胺(65 mg，0.52 mmol)、XantPhos (29 mg，0.050 mmol)、Pd_2dba_3 (45 mg，0.050 mmol)、乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a** (281 mg，0.52 mmol)、Cs_2CO_3 (326 mg，1.0 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物20分鐘後，其在回流下加熱2小時。反應結束後，混合物在減壓下蒸發且殘餘物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(10 mL)之間。乙酸乙酯在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**306a** (180 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 584.3。

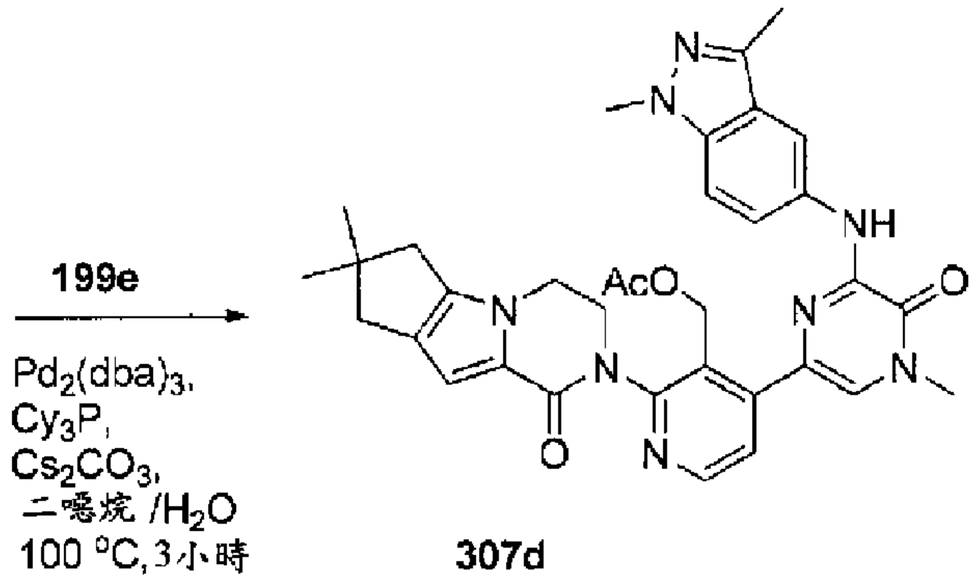
實例306 3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[(6-甲氧基噠嗪-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**306**

306a (180 mg，0.32 mmol)及單水合氫氧化鋰(84 mg，2.0 mmol)於THF (5 mL)、異丙醇(5 mL)及水(1.5 mL)中之混合物在40℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(10 mL)之間。乙酸乙酯在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到**306** (80 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 542.3。^1H NMR

(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.94-4.93 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1 H), 4.25-4.18 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 1.21 (s, 6H)。

實例307a　1,3-二甲基-5-硝基-1*H*-吲唑**307a**





在氮氣保護下向1-(2-氯-5-硝基苯基)乙酮(500 mg，2.5 mmol)於無水乙醇(15 mL)中之溶液中添加1,1-二甲基肼鹽酸鹽(3.38 g，35.0 mmol)。混合物在回流下加熱10小時且在減壓下蒸發，得到粗**307a** (3.0 g)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 192.2。

實例307b　1,3-二甲基-1*H*-吲唑-5-胺**307b**

在氮氣保護下向**307a** (粗物質，2.5 mmol)於乙醇(95%，30 mL)中之溶液中添加$NH_2NH_2 \cdot H_2O$(1.25 g，25.0 mmol)、Pd/C (100 mg)。混合物在50℃下攪拌1.5小時。其接著冷卻至室溫且經由CELITE®墊過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物自無水乙醇(5 mL)再結晶，得到呈白色固體狀之**307b** (340 mg，兩步84%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 162.3。

實例307c　5-溴-3-(1,3-二甲基-1*H*-吲唑-5-基胺基-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮**307c**

向**307b** (280 mg，1.74 mmol)於異丙醇(7 mL)中之溶液中添加三乙胺(352 mg，3.48 mmol)及3,5-二溴-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮(H-005) (700 mg，2.61 mmol)。在回流下攪拌6小時後，混合物冷卻至室溫。沈澱過濾，用異丙醇(2×2 mL)洗滌，且在60℃下在減壓下乾燥，得到呈褐色固體狀之**307c** (560 mg，92%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 347.8。

實例307d　乙酸(4-{6-[(1,3-二甲基-1*H*-吲唑-5-基)胺基]-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-吡嗪-2-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**307d**

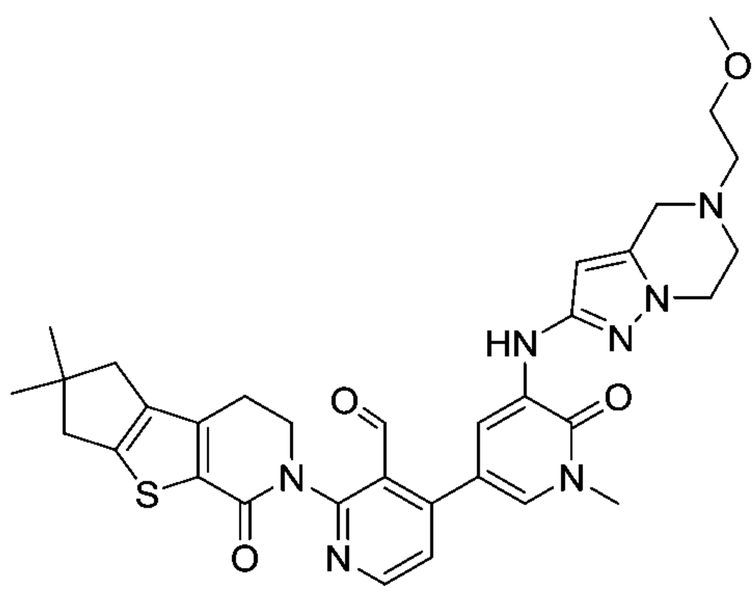
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**307c** (300 mg，0.86 mmol)、1,4-二噁烷(20 mL)、水(1 mL)、乙酸[4-(二羥基硼烷基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**199e** (512 mg，1.28 mmol)及碳酸銫(560 mg，1.72 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液10分鐘後，添加Cy_3P (96 mg，0.34 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (79 mg，0.086 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(3×20 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得

到呈黃色固體狀之**307d** (230 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 620.9。

實例307　3-[4-[6-[(1,3-二甲基吲唑-5-基)胺基]-4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**307**

307d (230 mg，0.37 mmol)、氫氧化鋰(89 mg，3.7 mmol)於異丙醇/THF (1:1，10 mL)及水(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。其過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**307** (41 mg，19%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 578.4。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92-3.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.60 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 1.30 (s, 6H)。

實例308a　2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}-4-(5-{[5-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-甲醛**308a**



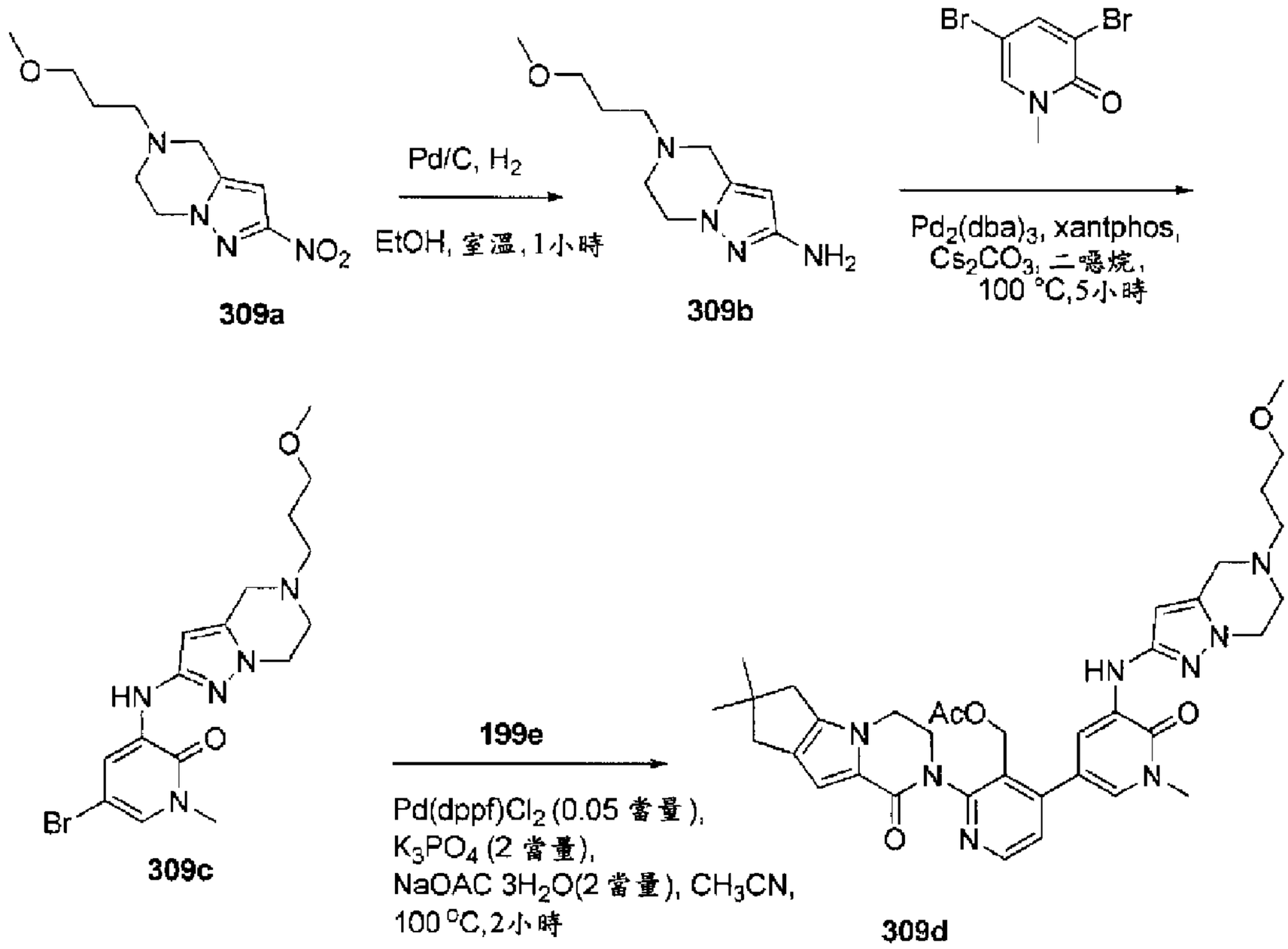
308a

根據實例304中之程序且以4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a** (250 mg，0.693 mmol)及3-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**304d** (595 mg，0.1.386 mmol)為起始物，獲得呈黃色固體狀之**308a** (250 mg，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 628.3。

實例308 3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮**308**

根據實例304中之程序且以**308a** (230 mg，0.366 mmol)及$NaBH_4$ (27.7 mg，0.732 mmol)為起始物，獲得呈白色固體狀之**308** (53.2 mg，23%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 629.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.92-3.91 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.68-2.53 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

實例309a 5-(3-甲氧基丙基)-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**309a**



向裝備有磁性攪拌器之微波小瓶饋入1-(2-溴乙基)-5-(氯甲基)-3-硝基-1H-吡唑**296c** (600 mg，2.2 mmol)、3-甲氧基丙-1-胺(595 mg，6.6 mmol)及DMSO (6 mL)。其在微波照射下在120℃下加熱0.5小時。混合物接著冷卻至室溫且用乙酸乙酯(30 mL)稀釋。所得混合物用水(3×10 ml)洗滌。有機層乾燥且過濾。濾液在壓力下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**309a** (350 mg，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 241.1。

實例309b 5-(3-甲氧基丙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**309b**

向**309a** (300 mg，1.25 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液添加Pd/C (10%，30 mg)。向反應物饋入氫氣(經由氣球)且在室溫下攪拌1小時。反應結束後，混合物經CELITE®塞過濾。濾液在減壓下濃縮，得

到呈黃色固體狀之**309b** (250 mg，92%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 211.3。

實例309c　5-溴-3-(5-(3-甲氧基丙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**309c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(320 mg，1.2 mmol)、**309b** (250 mg，1.2 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (55 mg，0.060 mmol)、xantphos (70 mg，0.12 mmol)、碳酸銫(782 mg，2.4 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在100℃下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×10 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**309c** (200 mg，42%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 396.2。

實例309d　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(5-{[5-(3-甲氧基丙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**309d**

向裝備有回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入**309c** (120 mg，0.30 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (240 mg，0.60 mmol)、K_3PO_4 (127 mg，0.60 mmol)、單水合乙酸鈉(82 mg，0.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg，0.015 mmol)及乙腈/水(8/0.5 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱2小

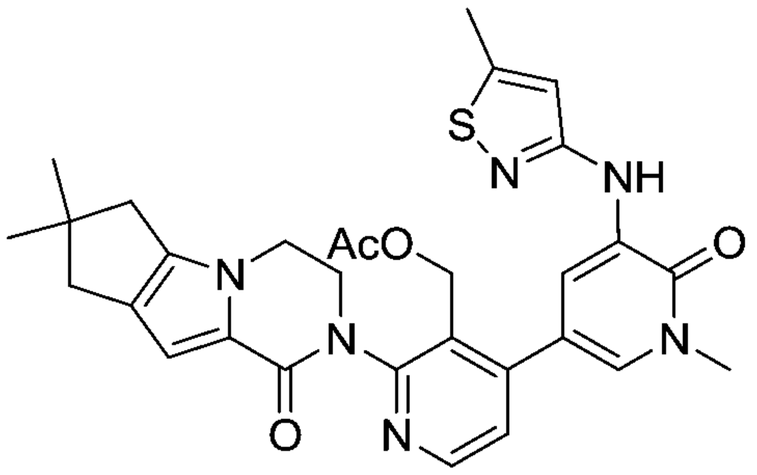
時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物分配於二氯甲烷(20 mL)與水(10 mL)之間。水層用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**309d** (150 mg，74%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 668.9。

實例309　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(3-甲氧基丙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮 **309**

向**309d** (120 mg，0.18 mmol)於THF/異丙醇/水(5/3/3 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(76 mg，1.8 mmol)。混合物在30℃下攪拌1小時。反應結束後，混合物過濾且溶劑在減壓下蒸發。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**309** (85 mg，76%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 627.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.05 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 4.08-4.06 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 2H), 3.48 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.93 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)。

實例310a　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環

[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(5-甲基-1,2-噻唑-3-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**310a**



310a

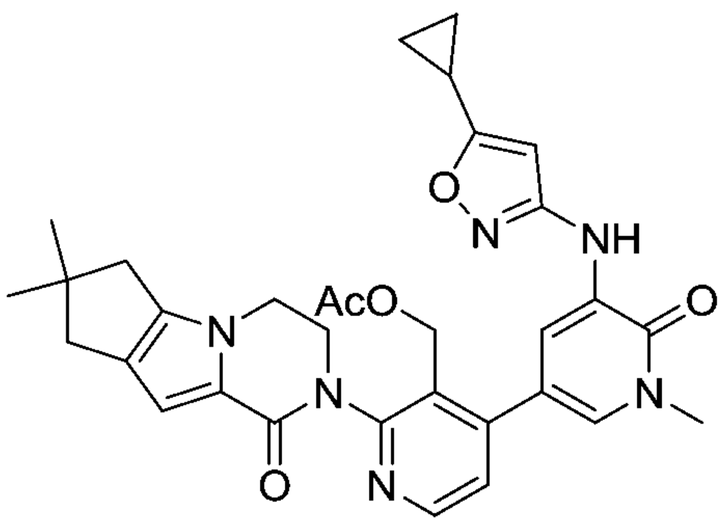
向25 mL密封管饋入乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a** (150 mg，0.28 mmol)、5-甲基異噻唑-3-胺鹽酸鹽(55 mg，0.33 mmol)、Cs_2CO_3 (183 mg，0.56 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (27 mg，0.030 mmol)、XantPhos (35 mg，0.060 mmol)及二噁烷(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在微波照射下在110℃下加熱0.5小時。其冷卻至室溫且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**310a** (50 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 573.2。

實例310 3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基異噻唑-3-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**310**

向**310a** (50 mg，0.090 mmol)於THF/異丙醇/水(4 mL/4 mL/1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(21 mg，0.90 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌0.5小時且在減壓下濃縮。殘餘物用水(10 mL)稀釋且用乙酸乙酯

(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到黃色固體，其藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**310** (20 mg，43%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 530.8。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.66-4.47 (m, 2H), 4.28-4.27 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.57 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.52-2.50 (m, 重疊, 5H), 1.27 (s, 6H)。

實例311a　乙酸(4-{5-[(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**311a**



311a

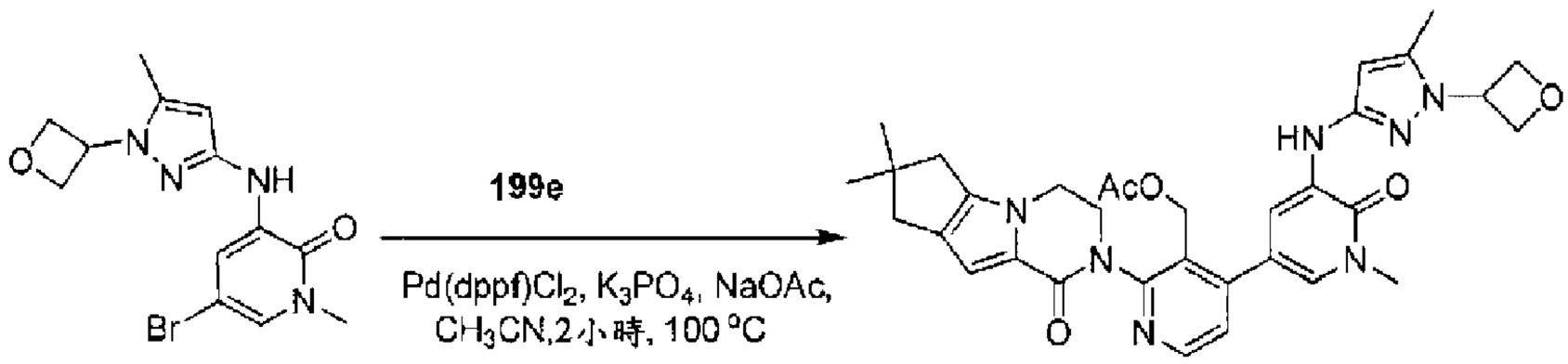
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入5-環丙基異噁唑-3-胺(80 mg，0.65 mmol)、XantPhos (29 mg，0.050 mmol)、Pd_2dba_3 (45 mg，0.050 mmol)、乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a** (350 mg，0.65 mmol)、Cs_2CO_3 (390 mg，1.2 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。氮氣

鼓泡穿過所得混合物10分鐘後，其在回流下加熱2小時。混合物接著在減壓下蒸發且殘餘物分配於乙酸乙酯(20 mL)與水(10 mL)之間。有機層在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**311a** (120 mg，32%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 583.2。

實例311　3-[4-[5-[(5-環丙基異噁唑-3-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**311**

311a (120 mg，0.20 mmol)及單水合氫氧化鋰(80 mg，2.0 mmol)於THF (5 mL)、異丙醇(5 mL)及水(1.5 mL)中之混合物在40℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用水(5 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**311** (65 mg，58%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 541.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 3 H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.44-243 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.22 (s, 6H) 1.03-0.99 (m, 2H), 0.84-0.81 (m, 2H)。

實例312a　5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**312a**



5-溴-1-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**115a** (200 mg，0.71 mmol)、3-碘氧雜環丁烷(647 mg，3.53 mmol)、Cs_2CO_3 (1150 mg，3.53 mmol)及乙腈(5 mL)之混合物在密封管中在80℃下加熱隔夜。混合物接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**312a** (120 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 339.1。

實例312b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(1-甲基-5-{[5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基]胺基}-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**312b**

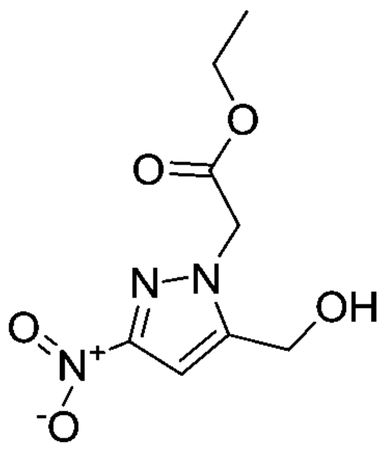
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**312a** (170 mg，0.50 mmol)、(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (200 mg，0.50 mmol)、CH_3COONa (82 mg，1.00 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (41 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (212 mg，1.00 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物20分鐘後，其在氮氣氛圍下在100℃下加熱2小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層

析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈白色固體狀之**312b** (172 mg，56%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 612.4。

實例312　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[5-甲基-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**312**

312b (90 mg，0.15 mmol)及氫氧化鋰(14 mg，0.60 mmol)於異丙醇/THF/水(6/4/2 mL)中之混合物在室溫下攪拌0.5小時。混合物在減壓下濃縮。殘餘物分配於水(10 mL)與二氯甲烷(3×20 mL)之間。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**312** (54 mg，64%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 569.9。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 3H), 4.81-4.78 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 3H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

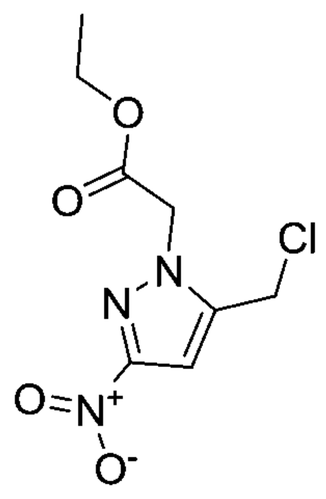
實例313a　2-(5-(羥基甲基)-3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯**313a**



向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入乙腈(30 mL)、

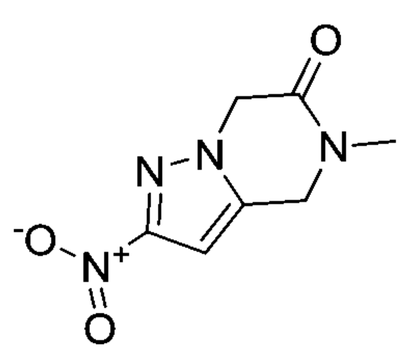
(3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇(1.43 g，10.0 mmol)、Cs_2CO_3 (490 mg，1.5 mmol)及2-溴乙酸乙酯(2.00 g，12 mmol)。混合物在40℃下攪拌5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**313a** (1.65 g，72%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 229.9。

實例313b　2-(5-(氯甲基)-3-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯**313b**



向在0℃下冷卻之**313a** (1.50 g，6.55 mmol)於$CHCl_3$ (60 mL)中之混合物緩慢添加$SOCl_2$ (2.34 g，19.6 mmol)，同時維持內部溫度低於5℃。此反應混合物升溫至50℃且在此溫度下攪拌3小時。其接著冷卻至0℃且用水淬滅。有機層分離且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**313b** (1.1 g，68%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 247.9。

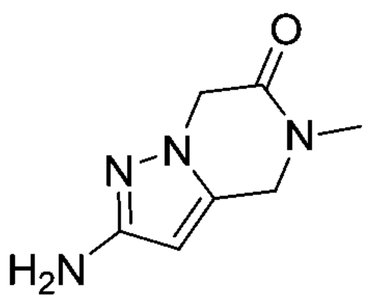
實例313c　5-甲基-2-硝基-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-6(7H)-酮**313c**



向**313b** (1.0 g，4.0 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加CH_3NH_2溶液(1.07 g，12.0 mmol，35%於甲醇中)。此反應混合物在室溫下攪拌3小時且用水(30 mL)稀釋。有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**313c** (450 mg，57%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 196.9。

實例313d　2-胺基-5-甲基-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-6(7H)-酮

313d



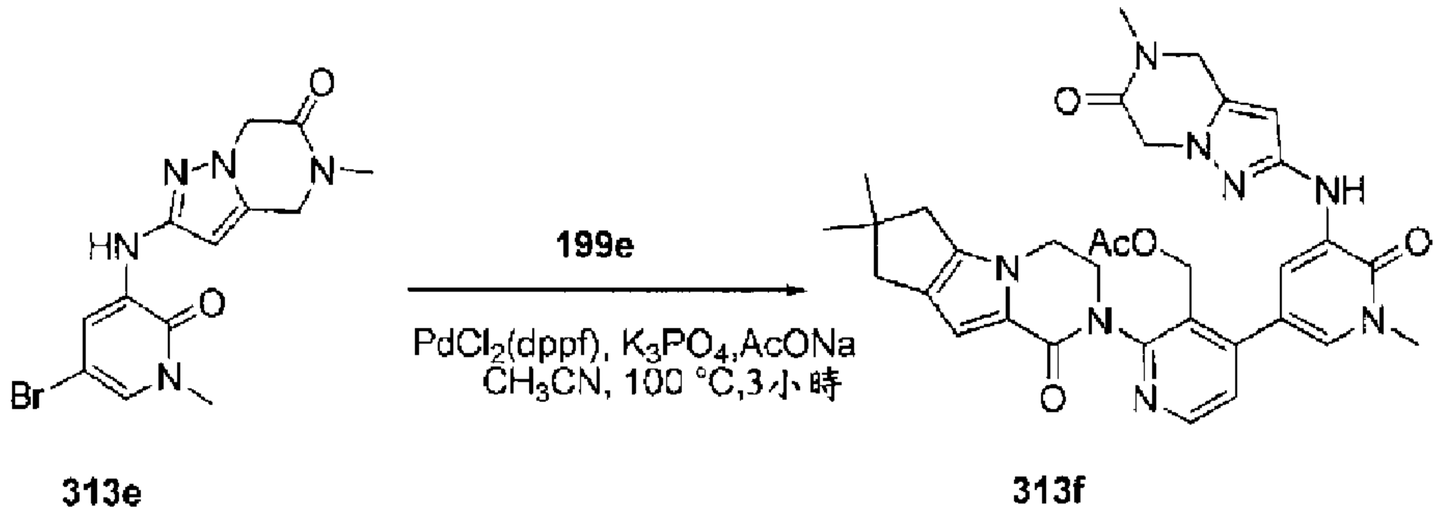
向**313c** (450 mg，2.3 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液添加Pd/C (10%，400 mg)。向反應物饋入氫氣(經由氣球)且在室溫下攪拌2小時。反應結束後，混合物經CELITE®塞過濾且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**313d** (320 mg，84%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 167.1。

實例313e　2-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-5-甲基-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-6(7H)-酮**313e**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**313d** (300 mg，1.8 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(482 mg，1.8 mmol)、碳酸銫(1.17 g，3.6 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。氮氣鼓泡穿

過懸浮液10分鐘後，添加xantphos (104 mg，0.18 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (82 mg，0.090 mmol)。系統進行三次真空/氬氣沖洗循環且在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×30 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至30/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**313e** (390 mg，61%)。

實例313f　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-甲基-6-側氧基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯**313f**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**313e** (150 mg，0.43 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (170 mg，0.43 mmol)、K_3PO_4 (183 mg，0.86 mmol)、乙酸鈉(71 mg，0.86 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (35 mg，0.043 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在100℃下加熱3小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。

殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**313f** (131 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 625.3。

實例313　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6-側氧基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**313**

313f (130 mg，0.21 mmol)及氫氧化鋰(10 mg，0.42 mmol)於異丙醇/THF (1:1，7 mL)及水(2 mL)中之混合物在0℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下濃縮。殘餘物分配於水(10 mL)與乙酸乙酯(3×10 mL)之間。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**313** (60 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 582.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.62-4.54 (m, 4H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.45-2.44 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)。

實例314a　1-(6-硝基吡啶-3-基)氮雜環丁-3-醇**314a**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入乙腈(50 mL)、5-氟-2-硝基吡啶(1.2 g，7.9 mmol)、K_2CO_3 (2.1 g，15.8 mmol)及氮雜環丁-3-醇鹽酸鹽(1.3 g，11.9 mmol)。混合物在60℃下加熱1小時。此後，反應物冷卻至室溫。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至20:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**314a** (1.1 g，73%)。MS-ESI:

$[M+H]^+$196.0。

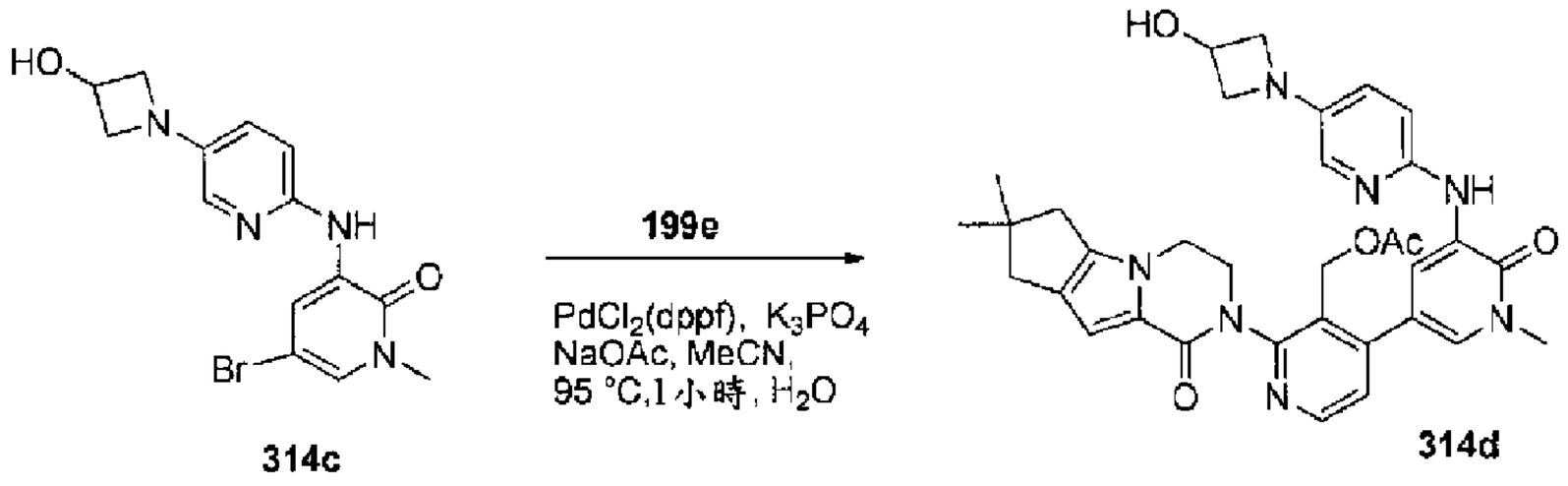
實例314b　1-(6-胺基吡啶-3-基)氮雜環丁-3-醇**314b**

100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**314a** (1.0 g，5.1 mmol)、10%鈀/碳(10%濕，100 mg)及乙醇(40 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌5小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**314b** (792 mg，85%)。MS-ESI: [M+H]+ 166.1。

實例314c　5-溴-3-(5-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**314c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**314b** (792 mg，4.8 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.9 g，7.2 mmol)、參-(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (440 mg，0.48 mmol)、XantPhos (555 mg，0.96 mmol)、Cs_2CO_3 (3.1 g，9.6 mmol)及1,4-二噁烷(40 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱3.0小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至20:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**314c** (1.5 g，89%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 351.1。

實例314d　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(5-{[5-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**314d**



314c **314d**

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**314c** (176 mg，0.50 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (198 mg，0.50 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (41 mg，0.050 mmol)、K_3PO_4 (212.0 mg，1.0 mmol)、乙酸鈉(82.0 mg，1.0 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在95℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之粗**314d**，其未經進一步純化即用於下一步中。**MS-ESI:** $[M+H]^+$ 623.8。

實例314 3-[4-[5-[[5-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**314**

314d (粗產物311.5 mg，0.50 mmol)及水合氫氧化鋰(300 mg，12.5 mmol)於異丙醇/THF/水(2:2:1，10 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。混合物在減壓下濃縮。殘餘物分配於水(10 mL)與二氯甲烷(3×10 mL)之間。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**314** (46 mg，兩步：16%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 581.9。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H),

7.54 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.75 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 4H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 2H), 2.57-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.31-2.30 (m, 1H),1.27 (s, 6H)。

實例315　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[[1-甲基-5-(吡咯啶-1-羰基)吡唑-3-基]胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**315**

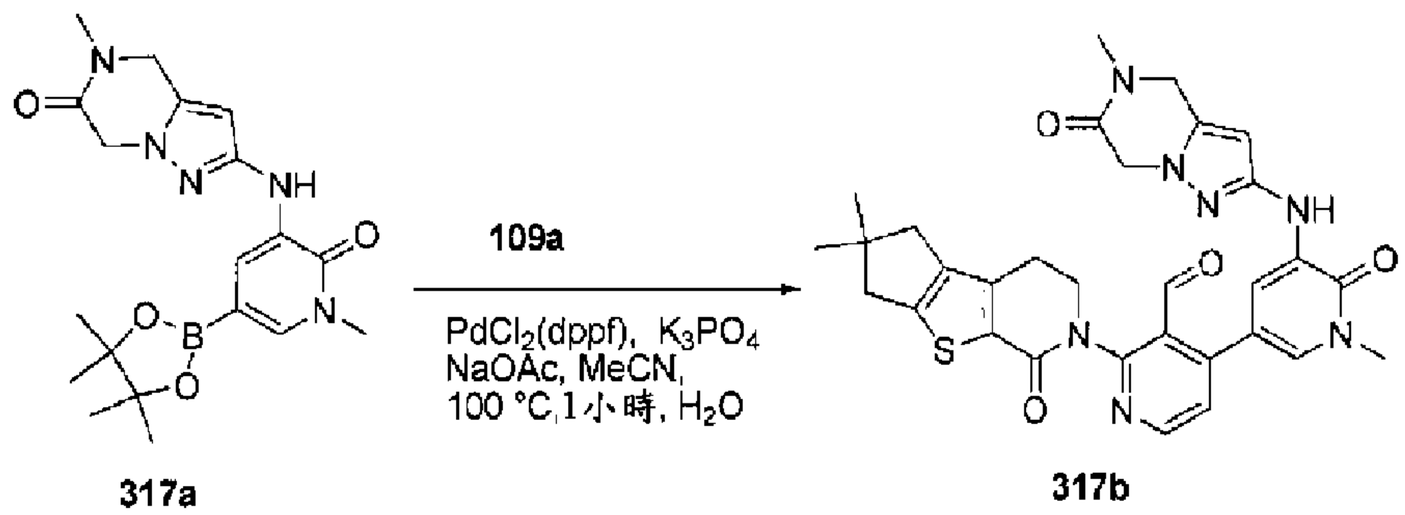
根據實例273之程序且用(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)(吡咯啶-1-基)甲酮取代2-胺基吡啶，製備**315**。27.3 mg，產率60%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.95 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.48 (dt, *J*=11.1, 6.6 Hz, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.57 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.90-1.84 (m, 3H), 1.22 (s, 6H)。ES-MS *m/z* 611.4 [M+1]。

實例316　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(甲氧基甲基)-1-甲基-吡唑-3-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**316**

根據實例273之程序且用5-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺取代2-胺基吡啶，製備**316**。43.2 mg，產率84%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.11

(s, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.19 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 3.82-3.96 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.57 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。ES-MS *m/z* 558.3 [M+1]。

實例317a 5-甲基-2-(1-甲基-2-側氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-6(7H)-酮**317a**



317a **317b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入2-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-5-甲基-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-6(7H)-酮**313e** (270 mg，1.0當量，0.68 mmol)、Pin_2B_2 (863.6 mg，5.0當量，3.4 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (62.4 mg，0.1當量，0.068 mmol)、X-phos (64.8 mg，0.2當量，0.14 mmol)、乙酸鉀(200 mg，3.0當量，2.04 mmol)及二噁烷(15 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到粗**317a**，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 399.9。

實例317b 2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}-4-[1-甲基-5-({5-甲基-6-側氧

基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-甲醛**317b**

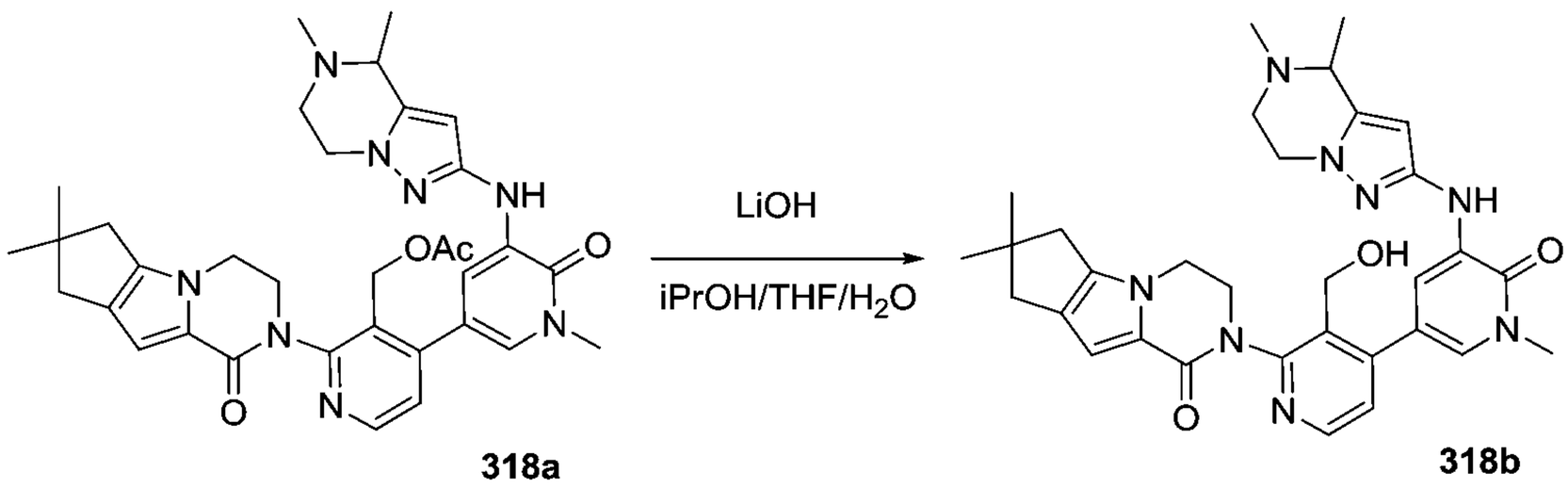
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**317a** (100 mg，0.28 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a** (112 mg，0.28 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (22.9 mg，0.028 mmol)、K_3PO_4 (118.7 mg，0.56 mmol)、乙酸鈉(45.9 mg，0.56 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(50:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**317b** (60 mg，36%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 597.8。

實例317　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(5-甲基-6-側氧基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮**317**

317b (60 mg，0.10 mmol)及$NaBH_4$ (11.3 mg，0.30 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌30分鐘。混合物用水(15 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**317** (15 mg，25%)。MS-ESI: [M+H]+ 599.8。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.0 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.82-4.66 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.42-4.33 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H),

1.28 (s, 6H)。

實例318a　乙酸{4-[5-({4,5-二甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基}甲酯**318a**



向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**287i** (123 mg，1.0當量，0.74 mmol)、乙酸[4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**273a** (400 mg，1.0當量，0.74 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (68 mg，0.1當量，0.074 mmol)、Xantphos (86 mg，0.2當量，0.148 mmol)、Cs_2CO_3 (487 mg，2.0當量，1.48 mmol)及二噁烷(15 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在100℃下攪拌2小時。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**318a** (221 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 624.9。

實例318b　10-{4-[5-({4,5-二甲基-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-3-(羥基甲基)吡啶

-2-基}-4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮

318b

向裝備有磁性攪拌器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**318a** (200 mg，1.0當量，0.32 mmol)、氫氧化鋰(38 mg，5.0當量，1.60 mmol)、異丙醇/THF (8/8 mL)及水(2 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時且在減壓下濃縮。殘餘物添加分配於水與二氯甲烷之間。合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之外消旋混合物**318b** (91 mg，43%)。

實例318　(R)-2-(5-((4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基)-3'-(羥基甲基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-2'-基)-7,7-二甲基-2,3,4,6,7,8-六氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**318**

對**318b**進行對掌性HPLC (管柱：OZ-H，100%甲醇(0.1%乙酸乙酯))解析，分離對映異構體**318**與**319**。**318**：MS-ESI: $[M+H]^+$ 582.8。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.04 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.52-4.48 (m,1H), 4.36-4.34 (m,1H), 4.18-4.05 (m, 重疊, 4H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.46 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.29 (s, 6H)。

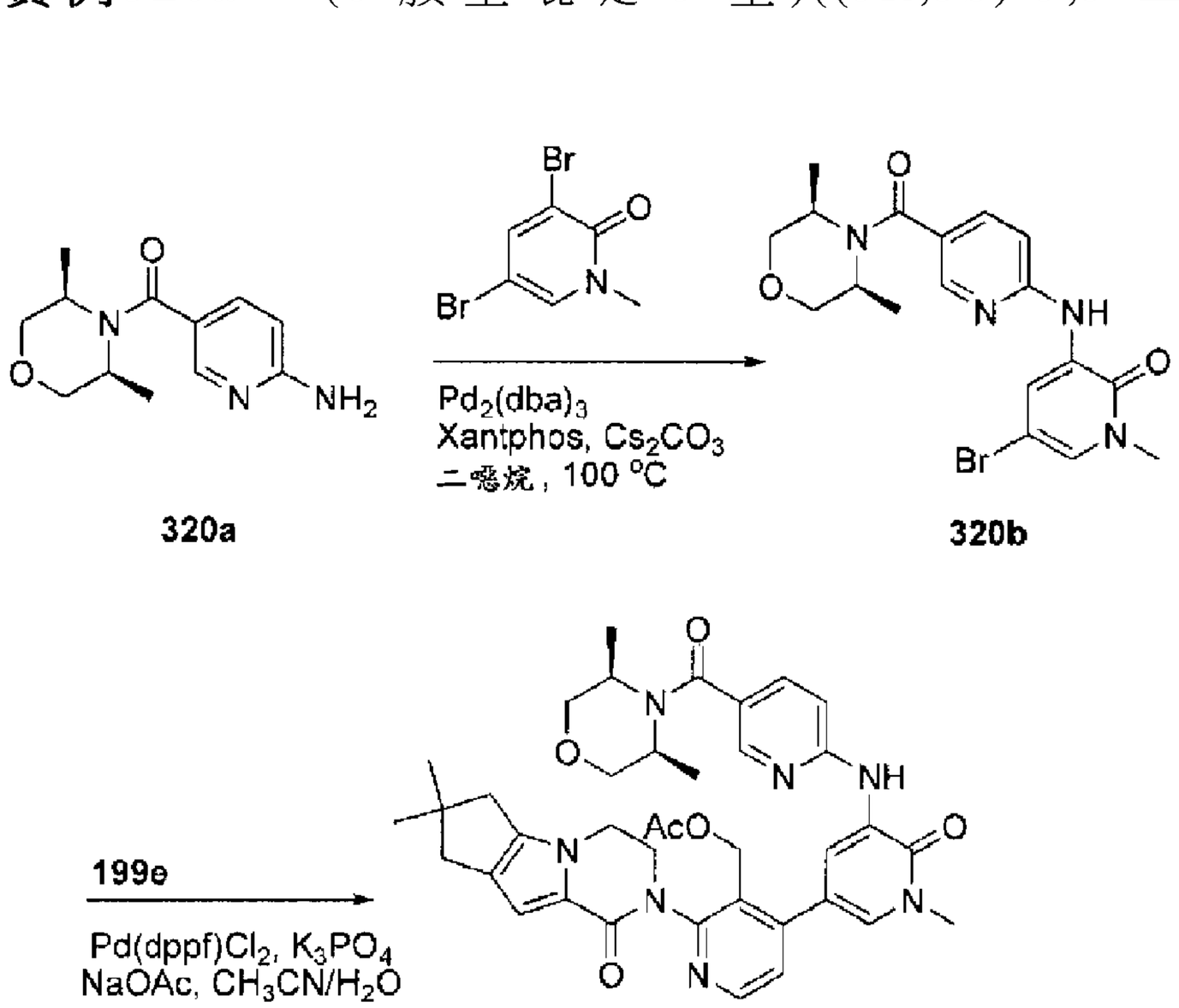
實例319　(S)-2-(5-((4,5-二甲基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)胺基)-3'-(羥基甲基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4'-聯吡啶]-2'-

基)-7,7-二甲基-2,3,4,6,7,8-六氫-1H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮**319**

對外消旋**318b**進行對掌性HPLC (管柱：OZ-H，100%甲醇(0.1%乙酸乙酯))解析，分離對映異構體**318**與**319**。**319**：MS-ESI: $[M+H]^+$ 582.8。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.04 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.52-4.48 (m,1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 重疊, 4H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.17-3.15 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.46 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H)。

實例320a　(6-胺基吡啶-3-基)((3*R*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉基)甲酮

320a



在室溫下向(3*S*,5*R*)-3,5-二甲基嗎啉(1.15 g，10 mmol)於DMF (15

mL)中之溶液中添加HATU (3.8 g，10 mmol)、DIPEA (2.6 g，20 mmol)及6-胺基菸鹼酸(1.38 g，10 mmol)。反應混合物攪拌18小時。其接著過濾且濾液用Combiflash (A：1‰ NH_4HCO_3/水，B：乙腈)來純化，得到呈黃色固體狀之**320a** (650 mg，27%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 236.1。

實例320b 5-溴-3-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**320b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**320a** (160 mg，1.0當量，0.68 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(273 mg，1.5當量，1.02 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (64 mg，0.1當量，0.070 mmol)、Xantphos (79 mg，0.2當量，0.14 mmol)、Cs_2CO_3 (444 mg，2.0當量，1.36 mmol)及二噁烷(20 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**320b** (190 mg，66%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 420.8。

實例320c 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{5-[(5-{[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉-4-基]羰基}吡啶-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**320c**

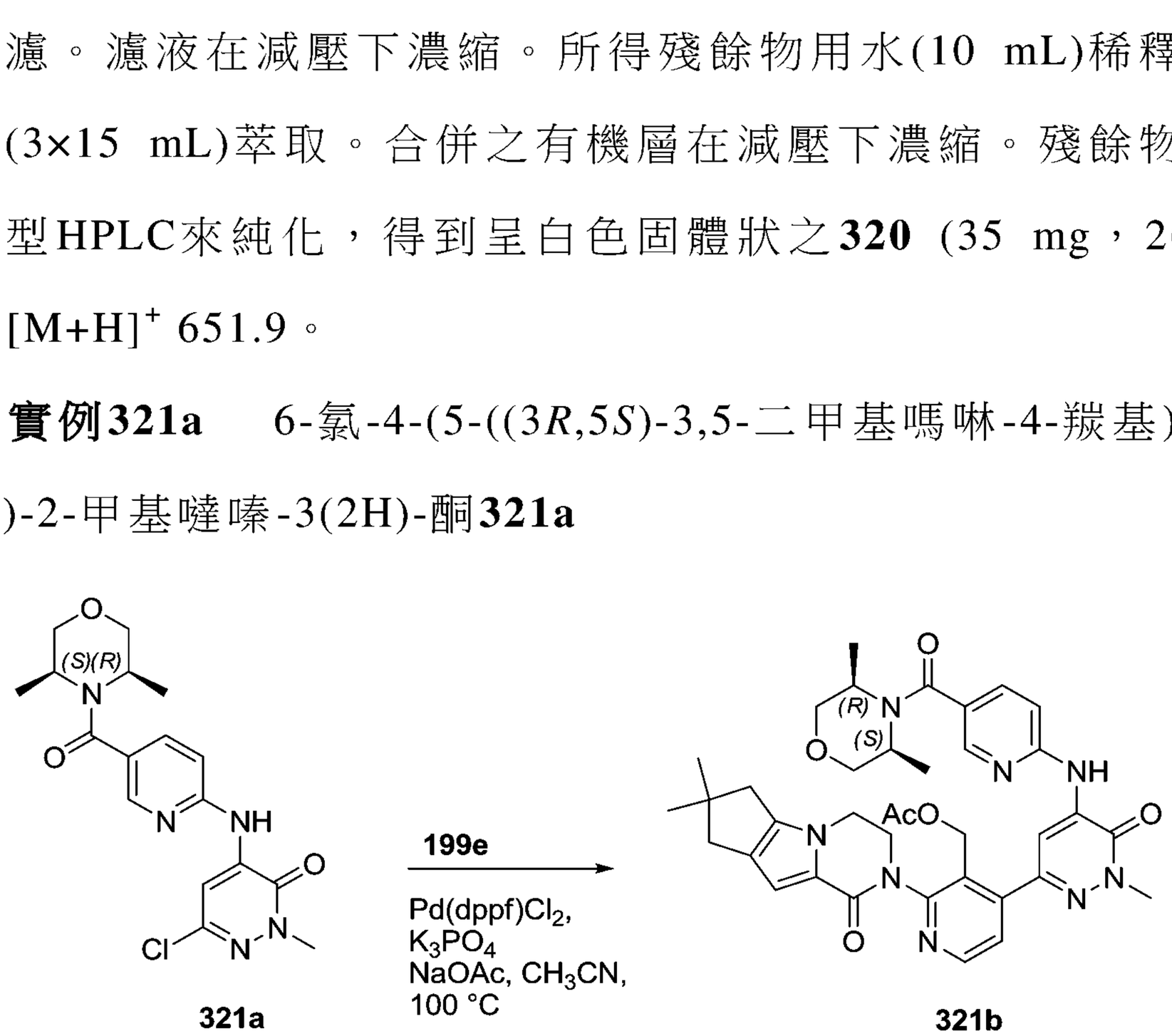
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**320b** (150 mg，1.0當量，0.36 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (286 mg，2.0當量，0.72 mmol)、$PdCl_2$(dppf) (29

mg，0.10當量，0.040 mmol)、K_3PO_4 (153 mg，2.0當量，0.72 mmol)、乙酸鈉(59 mg，2.0當量，0.72 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.2 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**320c** (161 mg，64%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 693.8。

實例320　3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**320**

向裝備有磁性攪拌器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**320b** (145 mg，1.0當量，0.21 mmol)、氫氧化鋰(26 mg，5.0當量，1.05 mmol)、THF (4.0 mL)、異丙醇(4.0 mL)及水(1.0 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時且過濾。濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物用水(10 mL)稀釋且用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**320** (35 mg，26%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 651.9。

實例321a　6-氯-4-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮**321a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入(6-胺基吡啶-3-基)((3*R*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉基)甲酮**320a** (235 mg，1.0 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(232 mg，1.05 mmol)、碳酸銫(652 mg，2.0 mmol)及1,4-二噁烷(6.0 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液10分鐘後，添加Xantphos (116 mg，0.20 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (70 mg，0.10 mmol)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在回流下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(3×10 ml)洗滌。合併之有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(2:1至1:10)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**321a** (140 mg，37%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 378.3。

實例321b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{5-[(5-{[(3*R*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉-4-基]羰基}吡啶-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基}吡啶-3-基)甲酯**321b**

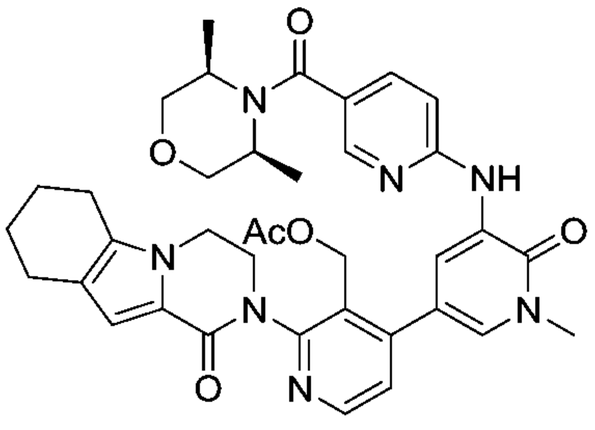
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**321a** (140 mg，0.37 mmol)、乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲酯**199e** (355 mg，0.74 mmol)、K_3PO_4 (157 mg，0.74 mmol)、乙酸鈉(61 mg，0.74 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (36 mg，0.040 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.2 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱1.5小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物分配於二氯甲烷(30 mL)與水(30 mL)之間。水層分

離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黑色固體狀之**320b** (105 mg，41%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 695.3。

實例321 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-噠嗪-3-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**321**

在室溫下向**321b** (105 mg，0.15 mmol)於THF/異丙醇/水(2/1/0.5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(36 mg，1.5 mmol)。反應物攪拌3小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至水(25 mL)中且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC (A：1‰ NH_4HCO_3/水，B：乙腈)來純化，得到呈白色固體狀之**321** (100 mg，95%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 652.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.0 Hz,1H), 6.56 (s, 1H), 4.78 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.19 (d, J=3.5 Hz, 2H), 4.01-4.00 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.61-2.58 (m , 2H), 2.42 (s, 2H), 1.25 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.21 (s, 6H)。

實例322a 乙酸(4-(5-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**322a**



322a

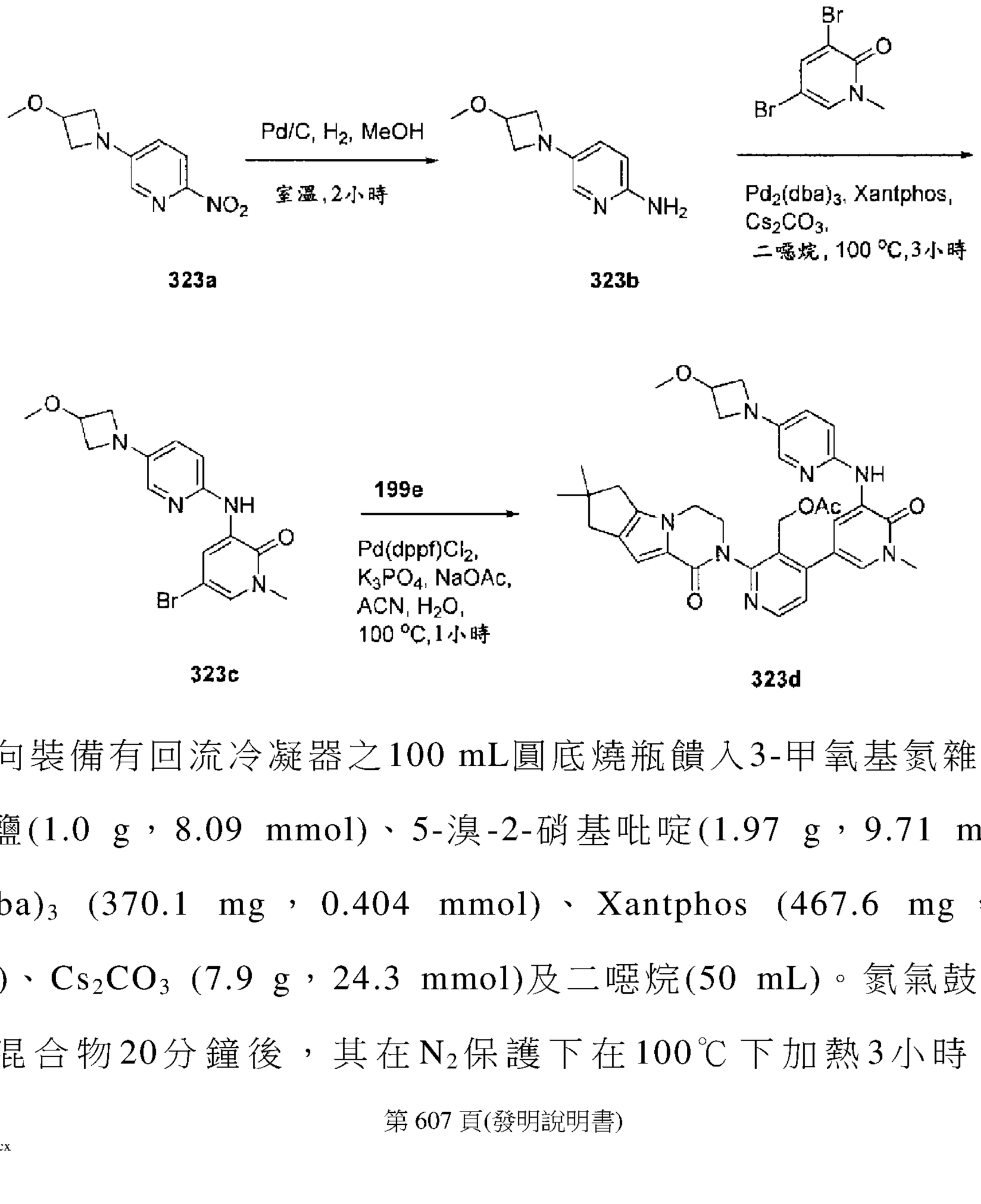
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL圓底燒瓶饋入(6-胺基吡啶-3-基)((3*R*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉基)甲酮**320a** (120 mg，0.50 mmol)、乙酸(4-(5-溴-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-2(1H)-基)吡啶-3-基)甲酯**217a** (262 mg，0.50 mmol)、碳酸銫(326 mg，1.0 mmol)及1,4-二噁烷(6 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液10分鐘後，添加Xantphos (58 mg，0.10 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (45mg，0.050 mmol)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在回流下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(3×10 ml)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80/1至50/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**322a** (200 mg，59%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 680.3。

實例322 2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡嗪并[1,2-a]吲哚-1-酮**322**

在室溫下向**322a** (136 mg，0.20 mmol)於THF/異丙醇/水(4/2/1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(48 mg，2.0 mmol)。反應物攪拌2小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至水(15 mL)中且用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC (A：1‰

NH_4HCO_3/水，B：乙腈)來純化，得到呈白色固體狀之**322** (50 mg，40%)。MS-ESI: [M+H]+ 638.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.5 Hz,1H), 8.48 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.95 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.23-3.99 (m, 5H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 重疊, 5H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

實例323a　5-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-硝基吡啶**323a**



向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.0 g，8.09 mmol)、5-溴-2-硝基吡啶(1.97 g，9.71 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (370.1 mg，0.404 mmol)、Xantphos (467.6 mg，0.809 mmol)、Cs_2CO_3 (7.9 g，24.3 mmol)及二噁烷(50 mL)。氮氣鼓泡穿過反應混合物20分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱3小時。藉由

LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**323a** (1.63 g，96%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 210.2。

實例323b 5-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-胺**323b**

向**323a** (1.5 g，7.17 mmol)於甲醇(150 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (150 mg)。系統抽空，接著用H_2再填充。在室溫下攪拌2小時後，過濾混合物。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之**323b** (1.2 g，93%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 180.1。

實例323c 5-溴-3-(5-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**323c**

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**323b** (1.2 g，6.7 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.14 g，8.04 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (306.5 mg，0.335 mmol)、Xantphos (387.3 mg，0.67 mmol)、Cs_2CO_3 (4.37 g，13.4 mmol)及二噁烷(50 mL)。氮氣鼓泡穿過反應混合物20分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱3小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用石油醚洗滌，得到呈褐色固體狀之**323c** (1.16 g，47%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 364.8。

實例323d 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(5-{[5-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)吡啶-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)

甲酯**323d**

50 mL圓底燒瓶裝備有回流冷凝器，饋入**323c** (150 mg，0.411 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (326.5 mg，0.822 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (16.8 mg，0.0205 mmol)、K_3PO_4 (174.3 mg，0.822 mmol)、乙酸鈉(67.5 mg，0.822 mmol)、乙腈(10 mL)及水(5滴)。氮氣鼓泡穿過反應混合物20分鐘後，其在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色油狀之**323d** (180 mg，68.7%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 637.8。

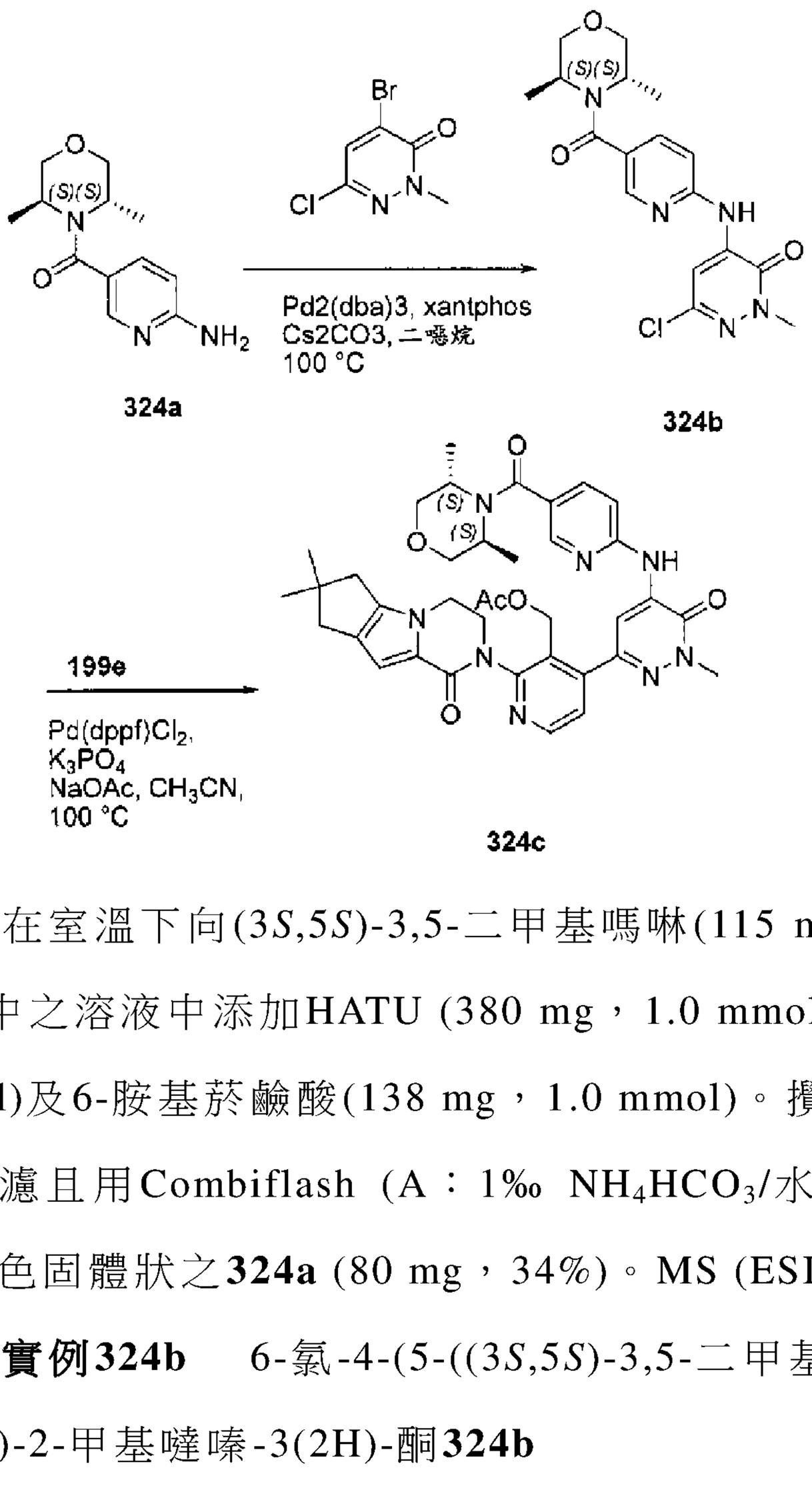
實例323 3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**323**

向**323d** (160 mg，0.251 mmol)於THF (5 mL)、異丙醇(5 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(95 mg，2.51 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其接著在減壓下濃縮且殘餘物用水(10 mL)稀釋。所得混合物用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**323** (33.8 mg，23%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 595.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=5.0

Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.31-4.19 (m, 4H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例324a (6-胺基吡啶-3-基)((3*S*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉基)甲酮

324a



324a **324b** **324c**

在室溫下向(3*S*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉(115 mg，1.0 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加HATU (380 mg，1.0 mmol)、DIPEA (260 mg，2.0 mmol)及6-胺基菸鹼酸(138 mg，1.0 mmol)。攪拌18小時後，反應混合物過濾且用Combiflash (A：1‰ NH_4HCO_3/水，B：乙腈)純化，得到呈黃色固體狀之**324a** (80 mg，34%)。MS (ESI): 236.1 (M+H)。

實例324b 6-氯-4-(5-((3*S*,5*S*)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基)吡啶-2-基胺基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮**324b**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(8 mL)、碳酸銫(221 mg，0.68 mmol)、**324a** (80 mg，0.34 mmol)及4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(80 mg，0.36 mmol)。氮氣鼓泡穿過懸浮液5分鐘後，添加Xantphos (40 mg，0.068 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (24 mg，0.034 mmol)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在回流下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(3×10 ml)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(2/1至100%乙酸乙酯)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**324b** (40 mg，31%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 378.3。

實例324c　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{5-[(5-{[(3*S*,5S)-3,5-二甲基嗎啉-4-基]羰基}吡啶-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基}吡啶-3-基)甲酯**324c**

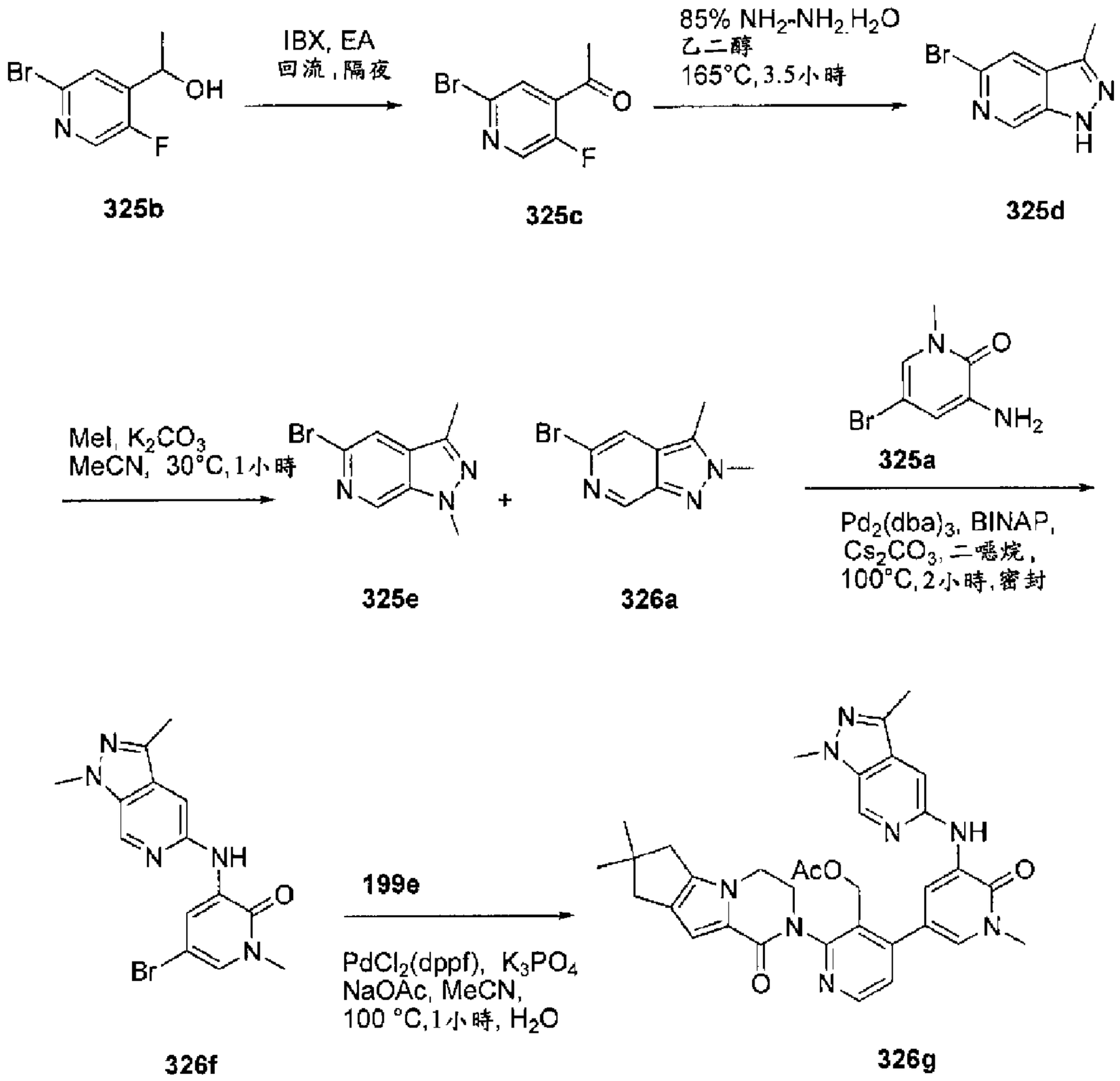
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**324b** (40 mg，0.11 mmol)、乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲酯**199e** (105 mg，0.22 mmol)、K_3PO_4 (47 mg，0.22 mmol)、乙酸鈉(18 mg，0.22 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (20 mg，0.022 mmol)、乙腈(10 mL)及水(6滴)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱1.5小時。LCMS分析顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(50 mL)及水(50 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓

下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黑色固體狀之**324c** (40 mg，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 695.3。

實例324 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-二甲基嗎啉-4-羰基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-噠嗪-3-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**324**

在室溫下向**324c** (40 mg，0.057 mmol)於THF/異丙醇/水(1/1/0.5 ml)中之溶液中添加氫氧化鋰(14 mg，0.57 mmol)。反應物攪拌3小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至水(20 mL)中且用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物固體藉由逆相製備型HPLC (A：1‰ NH_4HCO_3/水，B：乙腈)來純化，得到呈白色固體狀之**324** (10 mg，27.7%)。MS-ESI: [M+H]+ 653.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=5.0, 1H), 8.31 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.78 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.19 (d, *J*=3.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.57 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.25 (d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.21 (s, 6H)。

實例325a 3-胺基-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**325a**



325b **325c** **325d** **325a** **325e** **326a** **326f** **326g**

向5-溴-3-(二苯基亞甲基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.82 g，10.4 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)中之溶液中添加4 *M* HCl/二噁烷(7.8 mL，31.3 mmol)。反應混合物攪拌0.5小時且在減壓下濃縮。殘餘物用第三丁基甲基醚洗滌且過濾。固體溶解於乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)中。藉由添加K_2CO_3將所得混合物之pH值逐步調節至7與8之間。水相分離且用二氯甲烷萃取3次。合併之有機層在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**325a** (1.1 g，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 202.9。

實例325b 1-(2-溴-5-氟吡啶-4-基)乙醇**325b**

向250 mL三頸燒瓶添加2-溴-5-氟吡啶(8.80 g，50 mmol)之THF溶

液(20 mL)。在-78℃下，向該溶液逐滴添加LDA (25.0 mL，50 mmol，2.5 M THF溶液)。攪拌5分鐘後，二異丙基胺(7.0 mL，50 mmol)經由注射器逐滴添加且混合物在-78℃下攪拌4小時。乙醛之THF溶液(11 mL，55 mmol，5 M THF溶液)經由注射器逐滴添加。內含物自冷浴移除且在升溫至室溫下攪拌隔夜。混合物用水(150 mL)稀釋且用力攪拌5分鐘。內含物在減壓下濃縮且殘餘物用乙醚(3×150 mL)萃取。合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮，得到黃色油狀物，其藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(10:1至5:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**325b** (8.0 g，72.7%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 220.1。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 5.17 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.52 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例325c 1-(2-溴-5-氟吡啶-4-基)乙酮**325c**

325b (7.5 g，34.2 mmol)及2-二氧碘基苯甲酸(38.4 g，137 mmol)於乙酸乙酯(200 mL)中之混合物在85℃下攪拌20小時。反應混合物過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(20:1至10:1)溶離來純化，得到呈黃色油狀之**325c** (6.8 g，92%)。MS-ESI: [M+H]+ 217.9。

實例325d 5-溴-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶**325d**

向裝備有回流冷凝器之250 mL圓底燒瓶添加無水乙二醇(30 mL)及**325c** (4.3 g，20 mmol)。接著水合肼(5.0 mL，4.8 g，81.6 mmol)經由注射器逐滴添加。混合物在165℃下加熱3.5小時。所得橙褐色混合物冷卻至室溫且內含物傾倒至100 mL冰/水(1:1)之攪拌混合物上，之

後出現沈澱。攪拌10分鐘後，灰白色沈澱收集，其在真空中乾燥，得到呈灰白色固體狀之**325d** (3.1 g，74%)。MS-ESI: [M+H]+ 211.9。

實例325e　5-溴-1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶**325e**及5-溴-2,3-二甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶**326a**

325d (3.0 g，14.2 mmol)、CH_3I (2.40 g，17.0 mmol)及K_2CO_3 (2.9 g，21.3 mmol)於乙腈(60 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。反應混合物過濾且濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用8:1石油醚/乙酸乙酯溶離來純化，得到呈白色固體狀之**325e** (920 mg，29.0%)，且用2:1石油醚/乙酸乙酯溶離，得到呈灰色固體狀之**326a** (390 mg，12.0%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 226.1。

實例325f　5-溴-3-(1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**325f**

向密封管饋入**325e** (202 mg，1.0 mmol)、**325a** (337.5 mg，1.5 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (91.7 mg，0.10 mmol)、BINAP (124.6 mg，0.20 mmol)、碳酸銫(650 mg，2.0 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，密封管在100℃下加熱2小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(5:1至2:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**325f** (140 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 348.2。

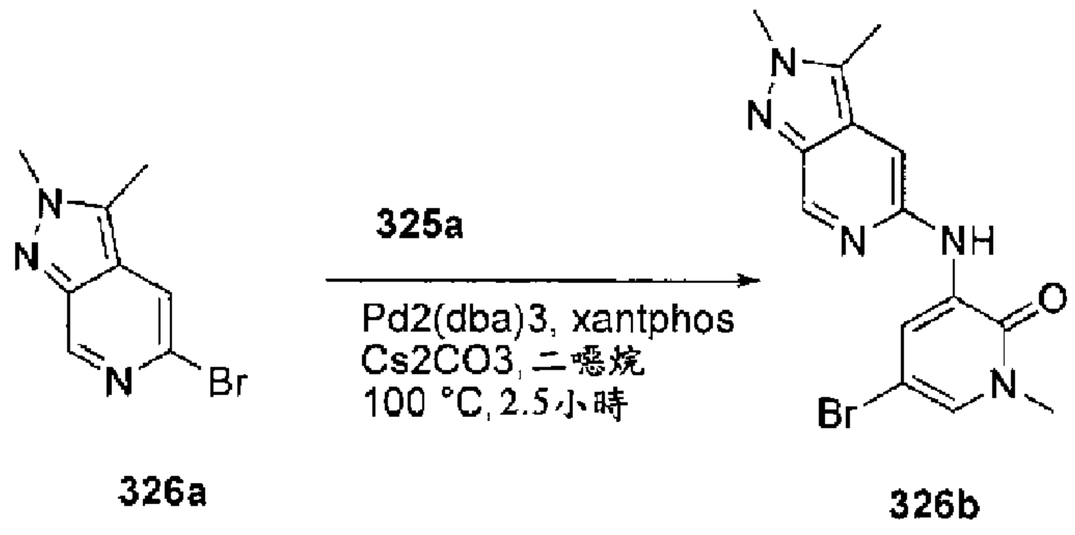
實例325g　乙酸{4-[5-({1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基}甲酯**325g**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**325f** (120 mg，0.35 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (417 mg，1.05 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg，0.035 mmol)、K_3PO_4 (148.0 mg，0.70 mmol)、乙酸鈉(57.4 mg，0.70 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(15 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**325g** (70 mg，33%)。MS-ESI: [M+H]+ 620.8。

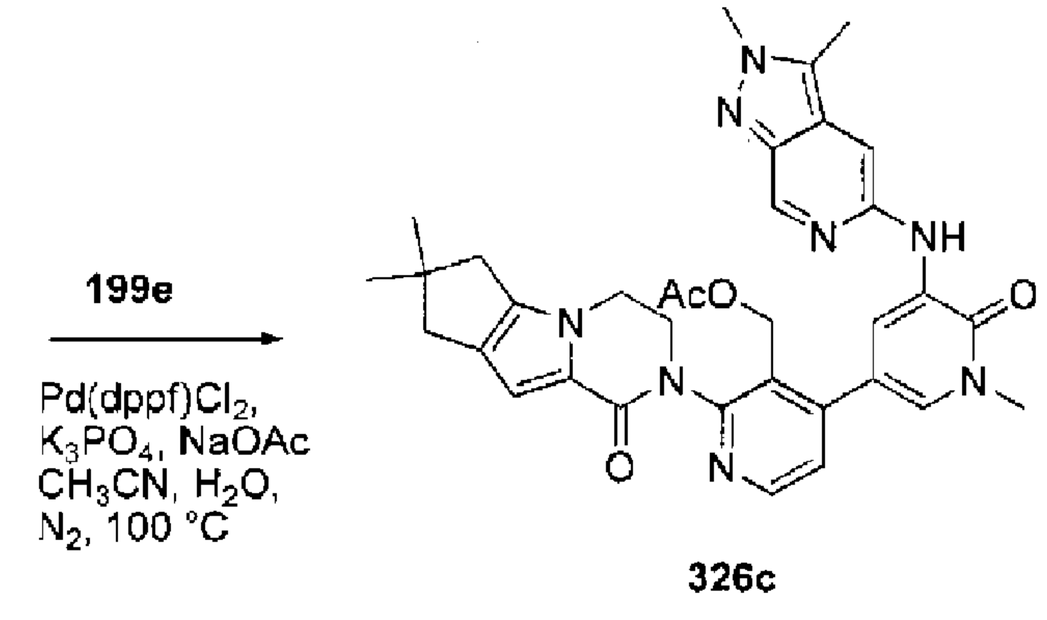
實例325　3-[4-[5-[(1,3-二甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**325**

325g (60 mg，0.10 mmol)及氫氧化鋰(60 mg，2.5 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在35℃下攪拌30分鐘。向反應混合物添加水(10 mL)且所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**325** (20 mg，31%)。MS-ESI: [M+H]+ 578.8。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.06-5.05 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.44-2.43 (m, 重疊, 5H), 1.22 (s, 6H)。

實例326b　5-溴-3-(2,3-二甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**326b**



326a　　**326b**



326c

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入來自實例325之5-溴-2,3-二甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶**326a** (452 mg，2.0 mmol)、3-胺基-5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**325a** (400 mg，2.0 mmol)、碳酸銫(1.3 g，4.0 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液5分鐘後，添加BINAP (124 mg，0.2 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (140 mg，0.2 mmol)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在回流下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(3×10 ml)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(2/1至100%乙酸乙酯)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**326b** (160 mg，23%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 348.3。

實例326c　乙酸{4-[5-({2,3-二甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基}

胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基}甲酯

326c

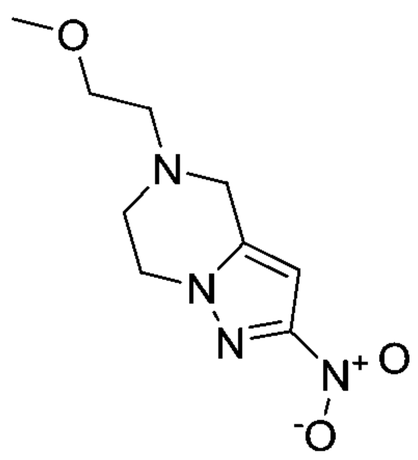
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**326b** (160 mg，0.46 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (300 mg，0.69 mmol)、K_3PO_4 (195 mg，0.92 mmol)、乙酸鈉(75 mg，0.92 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈀(II) (42 mg，0.046 mmol)、乙腈(10 mL)及水(6滴)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱1.5小時。LCMS分析顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(50 mL)及水(50 mL)稀釋。水層分離且用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用60:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黑色固體狀之**326c** (130 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 621.3。

實例326　3-[4-[5-[(2,3-二甲基吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**326**

在室溫下向**326c** (130 mg，0.21mmol)於THF/異丙醇/水(4/2/1 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(50 mg，2.0 mmol)。反應物攪拌3小時後，LCMS指示反應結束。接著混合物傾倒至水(30 mL)中且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物固體藉由逆相製備型HPLC (A：1‰

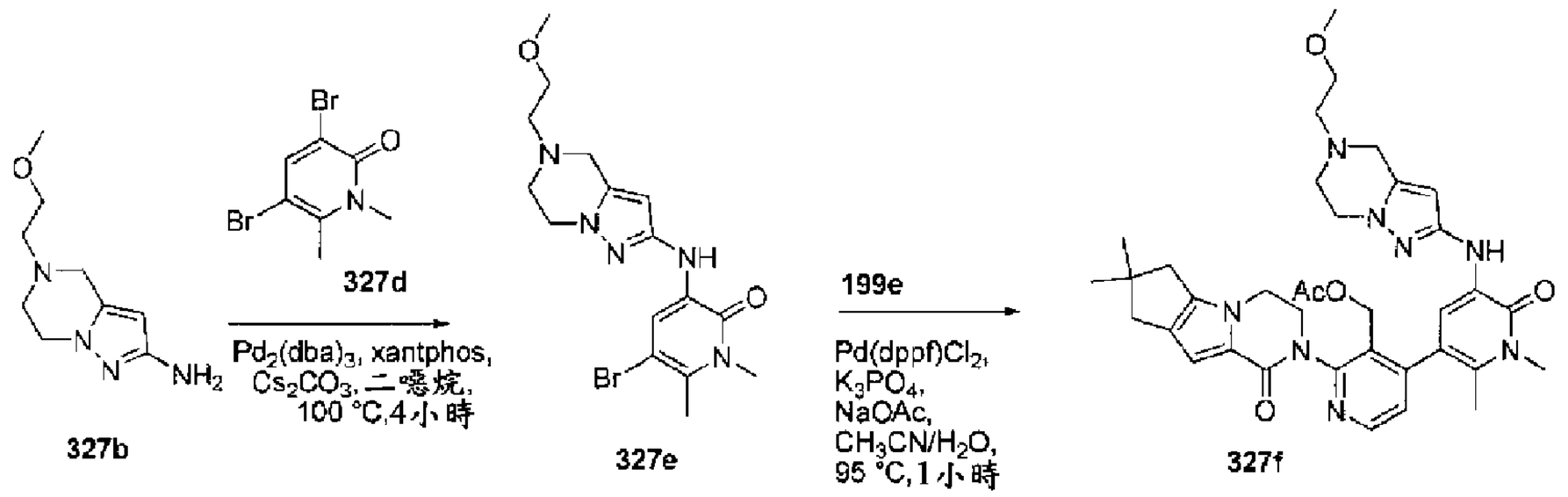
NH_4HCO_3/水，B：乙腈)來純化，得到呈白色固體狀之**326** (60 mg，50%)。MS-ESI: [M+H]+ 579.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=1.5Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=5.0 Hz,1H), 6.57 (s, 1H), 5.13 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.62-2.53 (m, 重疊, 5H), 2.43 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

實例327a　5-(2-甲氧基乙基)-2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪**327a**



向2-硝基-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪(190 mg，1.13 mmol)**209a**於乙腈(10 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (311.9 mg，2.26 mmol)及1-溴-2-甲氧基乙烷(188.3 mg，1.36 mmol)。反應混合物在微波照射下在80℃下加熱17小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**327a** (230 mg，90%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 227.0。

實例327b　5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺**327b**



向**327a** (286 mg，1.26 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加Pd/C (28.6 mg)。系統抽空，接著用H_2再填充。在室溫下攪拌2小時後，混合物過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之**327b** (240 mg，97%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 197.0。

實例327c　3,5-二溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮**327c**

6-甲基-吡啶-2-醇(10.9 g，0.10 mol)懸浮於無水二氯甲烷(300 mL)中且在周圍溫度下攪拌。在用冰/水冷卻浴冷卻下，N-溴代丁二醯亞胺(NBS) (11.4 g，0.20 mol)經5分鐘之時間間隔逐份緩慢添加。懸浮液在回流下攪拌2小時。此後，懸浮液過濾。濾餅用甲醇澈底洗滌且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之**327c** (22.7 g，85%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 266。

實例327d　3,5-二溴-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮**327d**

向裝備有磁性攪拌器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入DMF (50 mL)、**327c** (10.0 g，37.5 mmol)、CH_3I (5.3 g，37.5 mmol)及K_2CO_3 (7.8 g，56.2 mmol)。混合物在室溫下攪拌5小時。添加水(100 mL)且收集所得白色固體，得到呈白色固體狀之**327d** (8.2 g，78%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 280。

實例327e　5-溴-3-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮**327e**

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**327b** (392 mg，2.0 mmol)、**327d** (562 mg，2.0 mmol)、碳酸銫(1.30 g，4.0 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。氮氣鼓泡穿過懸浮液10分鐘後，添加xantphos (115 mg，0.20 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (92 mg，0.10 mmol)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在回流下加熱5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。固體用二氯甲烷(2×15 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**327e** (490 mg，62%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 396.2。

實例327f　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(5-{[5-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1,2-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**327f**

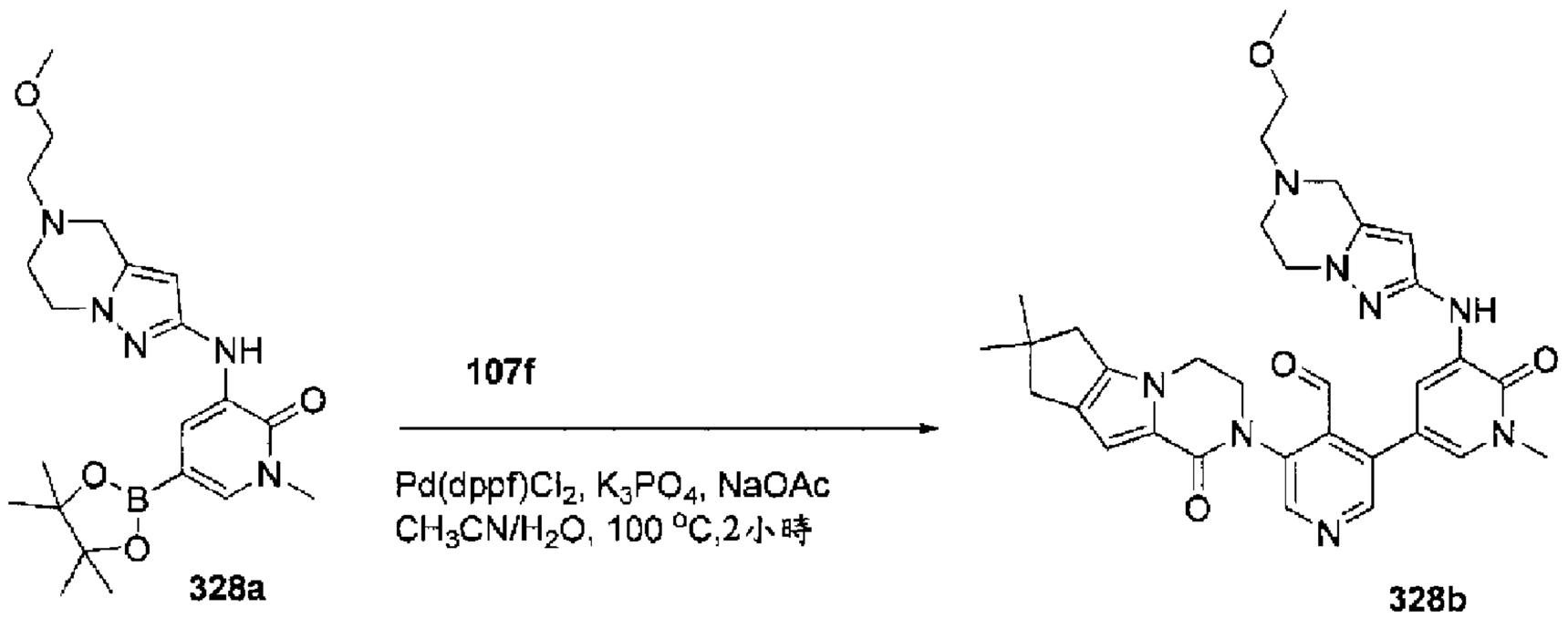
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之25 mL單頸圓底燒瓶饋入**327e** (158 mg，0.40 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (159 mg，0.40 mmol)、K_3PO_4 (170 mg，0.80 mmol)、乙酸鈉(66 mg，0.80 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg，0.020 mmol)及乙腈/水(7/0.5 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在95℃下加熱1小時。LCMS分析顯示完全轉變成所需產物。反應混合物冷卻至室溫，且用二氯甲烷(50 mL)及水(30 mL)稀釋。水層用二氯甲烷(2×30 mL)萃

取。合併之有機萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。深色殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(80:1至30:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**327f** (120 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 668.8。

實例327 3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1,2-二甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**327**

向**327f** (120 mg，0.18 mmol)於THF/異丙醇/水(6/4/3 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(22 mg，0.90 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時。混合物在減壓下濃縮且殘餘物用水(15 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥且在壓力下濃縮。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**327** (55 mg，49%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 626.9。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.61 (bs, 1H), 4.53-4.45 (m, 3H), 4.26-4.16 (m, 3H), 4.03-3.97 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 5H, 重疊), 3.58 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.98 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.29 (s, 6H)。

實例328a 3-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**328a**



328a　　328b

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入5-溴-3-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**296f** (330 mg，0.86 mmol)、Pin_2B_2 (329 mg，1.30 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (40 mg，0.043 mmol)、X-phos (41 mg，0.086 mmol)、乙酸鉀(169 mg，1.726 mmol)及二噁烷(10 mL)。三次真空/N_2沖洗循環後，混合物在70℃下加熱2小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物用石油醚洗滌，得到呈深色油狀之**328a** (240 mg，80%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 348.3。

實例328b　3-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-5-(5-{[5-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-4-甲醛**328b**

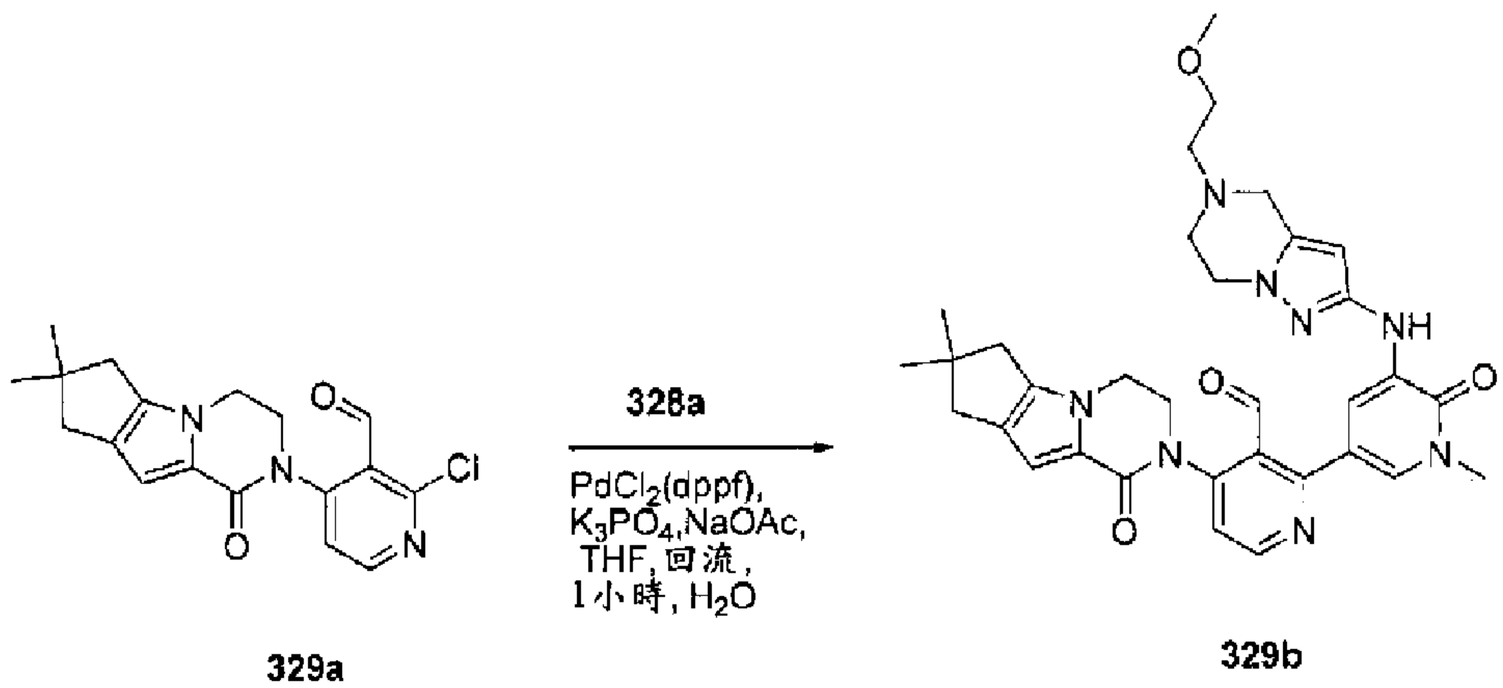
向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入3-溴-5-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-甲醛**107f** (100 mg，0.26 mmol)、**328a** (110 mg，0.26 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg，0.026mmol)、乙酸鈉(50 mg，0.50 mmol)、K_3PO_4 (100 mg，0.50

mmol)及乙腈/水(5 mL/1 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用10:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**328b** (50 mg，32%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 611.3。

實例328 3-[4-(羥基甲基)-5-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**328**

328b (50 mg，0.08 mmol)及$NaBH_4$ (8.0 mg，0.20 mmol)於甲醇(4 mL)中之混合物在25℃下攪拌0.5小時。反應混合物用水(10 mL)淬滅且在減壓下蒸發。殘餘物添加，用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**328** (13 mg，25%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 613.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 3H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.99 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.27 (s, 6H)。

實例329a 2-氯-4-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**329a**



329a **329b**

向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入4,4-二甲基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-9-酮**107e** (612 mg，3.0 mmol)、4-溴-2-氯菸鹼醛(2.0 g，9.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (275 mg，0.30 mmol)、XantPhos (347 mg，0.60 mmol)、碳酸銫(1.95 g，6.0 mmol)及1,4-二噁烷(30 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在97℃下加熱隔夜。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:2乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**329a** (660 mg，65%)。MS-ESI: [M+H]+ 344.1。

實例329b 4-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-2-(5-{[5-(2-甲氧基乙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-甲醛**329b**

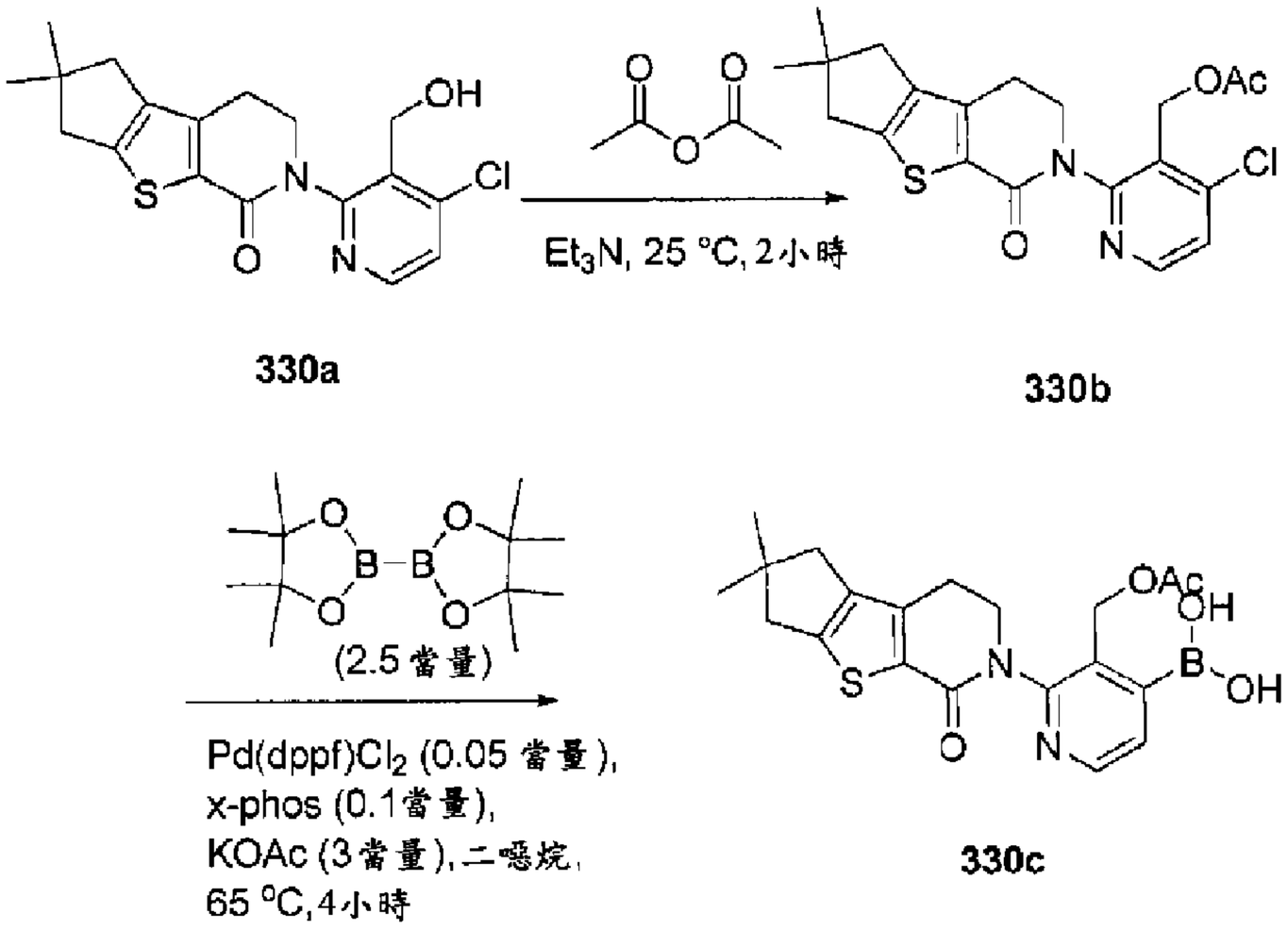
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**329a** (100 mg，0.30 mmol)、3-(5-(2-甲氧基乙基)-4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**328a** (257 mg，0.60 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg，0.030 mmol)、K_3PO_4 (127 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(49 mg，0.60 mmol)、

水(0.50 mL)及THF (10 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在回流下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**329b** (60 mg，34%)。MS-ESI: [M+H]+ 611.3。

實例329　3-[3-(羥基甲基)-2-[5-[[5-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-4-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**329**

329b (50 mg，0.080 mmol)及$NaBH_4$ (9.1 mg，0.24 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌10分鐘。混合物用水(10 mL)淬滅且在減壓下蒸發。殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**329** (15 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 613.3。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.24-4.23 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.00 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.77 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.27 (s, 6H)。

實例330a　10-[4-氯-3-(羥基甲基)吡啶-2-基]-4,4-二甲基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-9-酮**330a**



4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-甲醛**109a** (1.2 g，3.3 mmol)、$NaBH_4$ (228 mg，6.0 mmol)及甲醇(10 mL)之混合物在0℃下攪拌0.5小時。接著反應混合物用水(10 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之**330a** (1.0 g，84%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 362.9。

實例330b 乙酸(4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**330b**

330a (1.0 g，2.76 mmol)、三乙胺(610 mg，6.0 mmol)及乙酸酐(5 mL)之混合物在25℃下攪拌2小時。接著反應混合物用水(10 mL)淬滅且pH值用$NaHCO_3$ (水溶液)調節至約8。混合物用二氯甲烷(2×15 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用1:1乙酸乙酯/石油醚溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**330b** (1.0 g，90%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 405.2

實例330c 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三

環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)吡啶-3-基)甲酯**330c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**330b** (1.0 g，2.47 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (1.87 g，7.40 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg，0.13 mmol)、X-phos (125 mg，0. 25 mmol)、乙酸鉀(500 mg，5.0 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在65℃下加熱4小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發，得到呈褐色油狀之**330c** (1.0 g，98%)，未經進一步純化。MS-ESI: $[M+H]^+$ 415.2。

實例330d　(3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇**330d**

3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸(4.71 g，30 mmol)、BH_3/THF (75 mL，1 mol/L，75 mmol)之混合物在60℃下攪拌2小時。混合物冷卻至室溫且添加4 *M* HCl (19 mL，75 mmol)。其在70℃下攪拌2小時。冷卻至室溫後，混合物在減壓下濃縮。殘餘物分配於乙酸乙酯與鹽水(100:100 mL)之間。水相用乙酸乙酯(4×50 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(5:1至1:1)溶離來純化，得到呈白色固體狀之**330d** (3.5 g，79%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 144.2。

實例330e　1-(5-(羥基甲基)-3-硝基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇**330e**

向密封管饋入**330d** (2.145 g，15 mmol)、Cs_2CO_3 (978 mg，3.0 mmol)及2,2-二甲基環氧乙烷(15 mL)。混合物在70℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石

油醚/乙酸乙酯(5:1至1:1)溶離來純化，得到呈白色固體狀之**330e** (1.2 g，38%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 216.2。

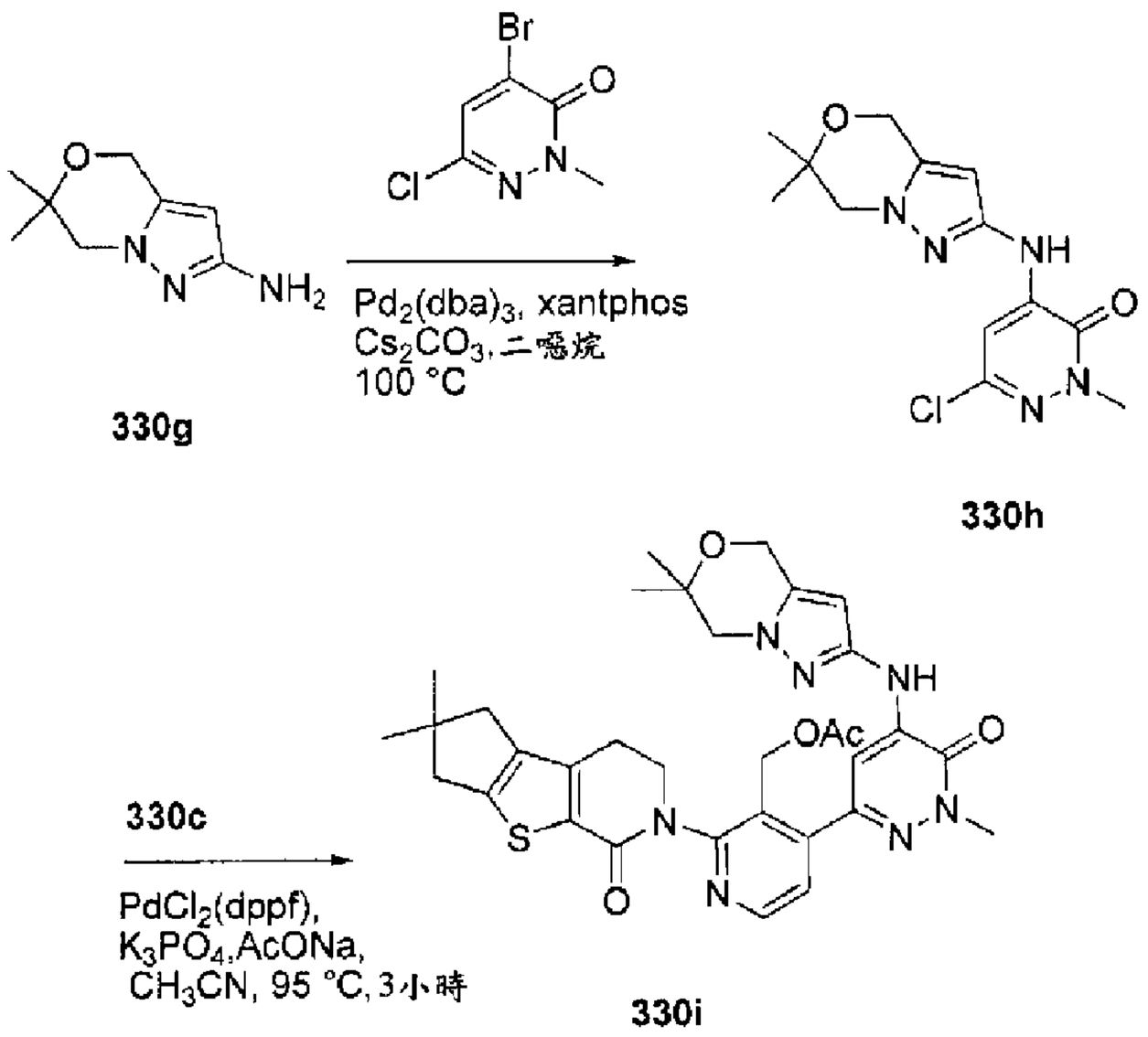
實例330f　6,6-二甲基-2-硝基-6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪**330f**

在0℃下向**330e** (1.1 g，5.1 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油中之分散液，246 mg，6.14 mmol)。所得懸浮液攪拌30分鐘，接著添加對甲苯磺醯氯(1169 mg，6.14 mmol)。混合物在60℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加飽和氯化銨溶液且混合物用二氯甲烷萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯梯度(9:1至2:1)溶離來純化，得到**330f** (228 mg，22%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 198.3。

實例330g　6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺**330g**

50 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**330f** (0.21 g，1.25 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，125 mg)及甲醇(10 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌2小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**330g** (167 mg，93%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 168.1。

實例330h　6-氯-4-(6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮**330h**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**330g** (250 mg，1.5 mmol)、4-溴-6-氯-2-甲基噠嗪-3(2H)-酮(669 mg，3.0 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (137 mg，0.15 mmol)、Xantphos (173 mg，0.30 mmol)、Cs_2CO_3 (978 mg，3.0 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且用乙酸乙酯洗滌，得到呈黃色固體狀之**330h** (209 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 310.1。

實例330i　乙酸{4-[5-({6,6-二甲基-4H,6H,7H-吡唑并[3,2-c][1,4]噁嗪-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}吡啶-3-基}甲酯**330i**

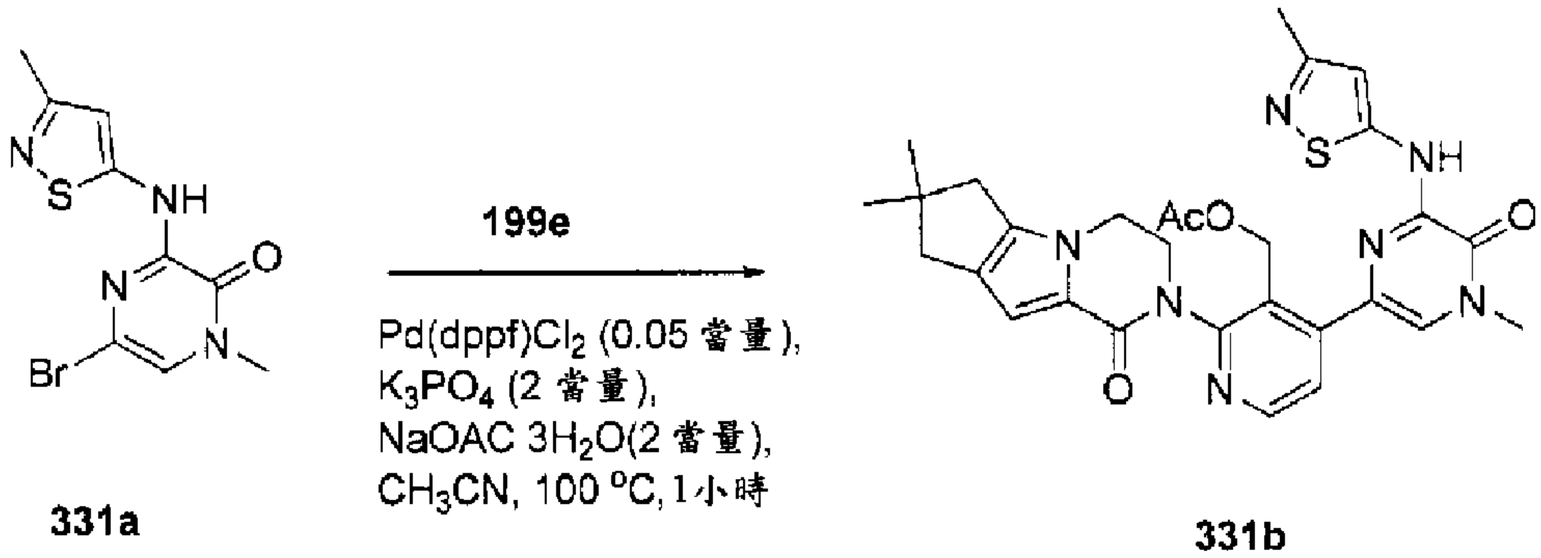
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**330h** (133 mg，0.43 mmol)、**330c** (178 mg，0.43 mmol)、乙酸鈉(71 mg，0.86 mmol)、K_3PO_4 (182 mg，0.86 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg，

0.043 mmol)、乙腈(15 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物20分鐘後，反應混合物在95℃下加熱3小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**330i** (69 mg，25%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 644.3。

實例330 3-[4-[5-[(6,6-二甲基-4,7-二氫吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-噠嗪-3-基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮**330**

330i (69 mg，0.11 mmol)及氫氧化鋰(10 mg，0.42 mmol)於異丙醇/THF (1:1，3.5 mL)及水(1 mL)中之混合物在室溫下攪拌1小時。混合物接著在減壓下濃縮且殘餘物用水(10 mL)稀釋。其用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物用逆相製備型HPLC來純化，得到**330** (30 mg，47%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 602.5。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.60-4.58 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.89-3.87 (m, 3H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.28 (s, 6H)。

實例331a 5-溴-1-甲基-3-(3-甲基異噻唑-5-基胺基)吡嗪-2(1H)-酮**331a**



331a **331b**

向裝備有磁性攪拌器之密封管饋入3-甲基異噻唑-5-胺(170 mg，1.5 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(400 mg，1.5 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (84 mg，0.375 mmol)、BINAP (116 mg，0.188 mmol)、K_2CO_3 (450 mg，4.5 mmol)及1,4-二噁烷(4 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在密封管中在120℃下加熱18小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(100:1至25:1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**331a** (220 mg，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 301.0。

實例331b 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{4-甲基-6-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)胺基]-5-側氧基-4,5-二氫吡嗪-2-基}吡啶-3-基)甲酯**331b**

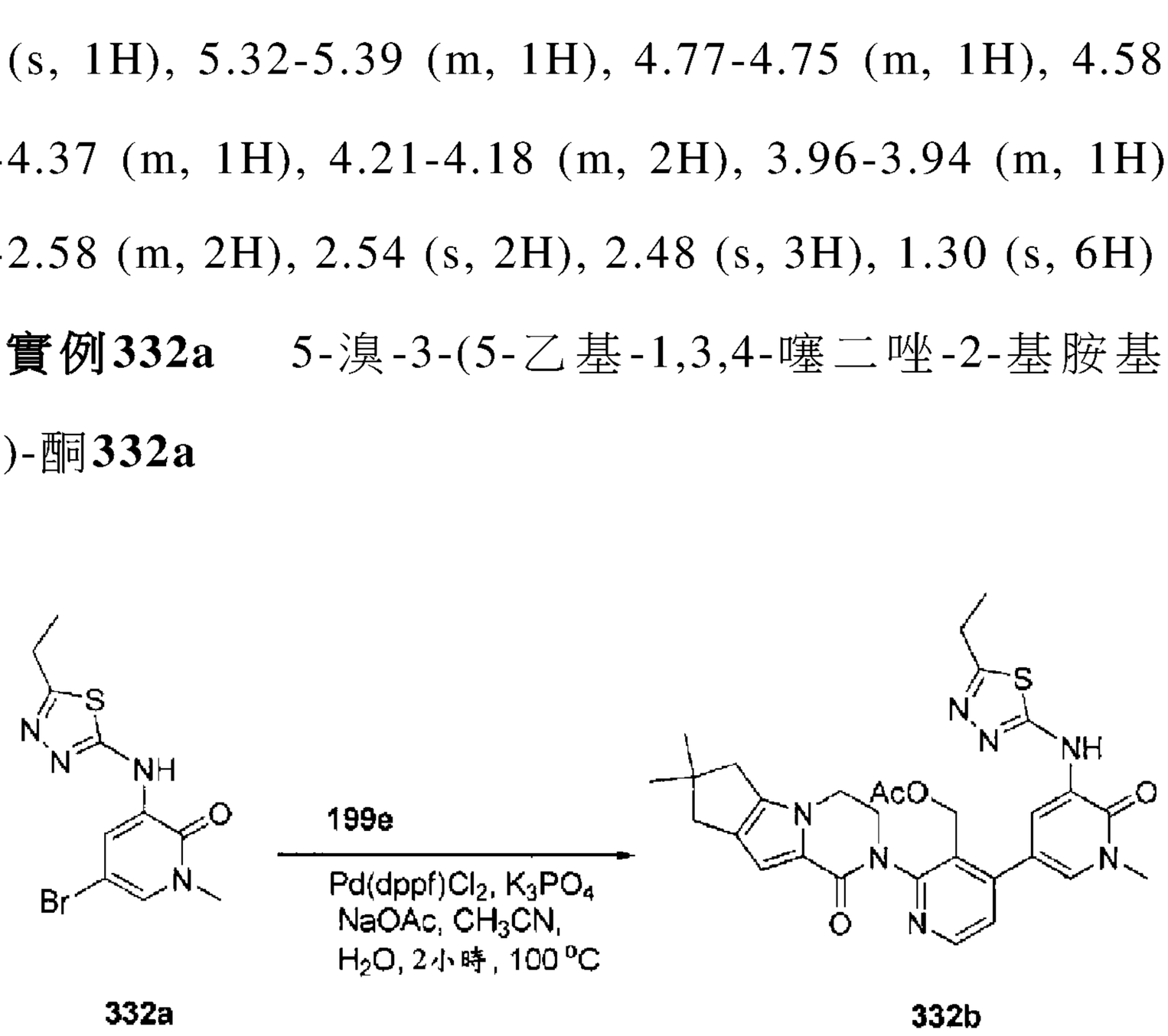
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**331a** (150 mg，0.50 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (400 mg，1.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg，0.025 mmol)、K_3PO_4 (220 mg，1.0 mmol)、三水合乙酸鈉(136 mg，1.0 mmol)、乙腈(10 mL)及水(0.5 mL)。系統抽空且用N_2再填充。反應混合物在100℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管

柱層析，用二氯甲烷/甲醇(100/1至25/1)溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**331b** (200 mg，70%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 574.2。

實例331　3-[3-(羥基甲基)-4-[4-甲基-6-[(3-甲基異噻唑-5-基)胺基]-5-側氧基-吡嗪-2-基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**331**

331b (120 mg，0.21 mmol)及單水合氫氧化鋰(88 mg，2.1 mmol)於THF/異丙醇(4:2，6 mL)及水(2 mL)中之混合物在30℃下攪拌1小時。混合物在減壓下蒸發且用水(10 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×15 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**331** (50 mg，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 532.2。^{1}H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.32-5.39 (m, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (s, 6H)。

實例332a　5-溴-3-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**332a**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-胺(500 mg，3.88 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.55 g，5.81 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (357 mg，0.39 mmol)、XantPhos (451 mg，0.78 mmol)、Cs_2CO_3 (2.5 g，7.67 mmol)及1,4-二噁烷(40 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在100℃下加熱2小時。混合物冷卻至90℃且過濾。濾液在冰水浴中冷卻，接著再次過濾，得到呈白色固體狀之**332a** (574 mg，47%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 315.1。

實例332b　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-{5-[(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯**332b**

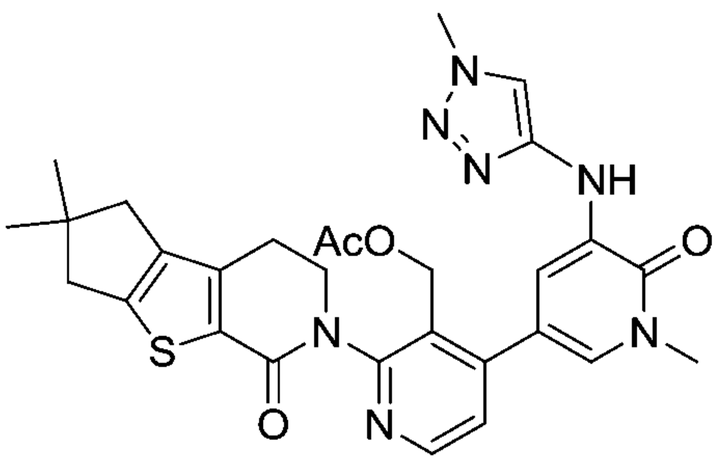
向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入**332a** (200 mg，0.63 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (754 mg，1.89 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (51 mg，0.063 mmol)、K_3PO_4 (267 mg，1.26 mmol)、CH_3COONa (103 mg，1.26 mmol)、乙腈(15 mL)及水(0.5 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物20分鐘後，其在氮氣氛圍下在100℃下加熱2小時。所得混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下蒸發且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**332b** (178 mg，48%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 588.2。

實例332　3-[4-[5-[(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**332**

332b (158 mg，0.27 mmol)及氫氧化鋰(19 mg，0.81 mmol)於異丙醇/THF/水(9 mL/6 mL/6 mL)中之混合物在室溫下攪拌0.5小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之二氯甲烷萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**332** (80 mg，54%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 546.2。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.92 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.27-1.22 (m, 重疊, 9H)。

實例333a 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}-4-{1-甲基-5-[(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)胺基]-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}吡啶-3-基)甲酯

333a



333a

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10-氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-1(8),2(6)-二烯-10-基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲酯

330c (180 mg，0.37 mmol)、5-溴-1-甲基-3-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**292c** (125 mg，0.43 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg，0.025 mmol)、乙酸鉀(80 mg，0.80 mmol)、K_3PO_4 (165 mg，0.80 mmol)及乙腈/水(10 mL /1 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱1小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**333a** (150 mg，71%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 574.1。

實例333　3-[3-(羥基甲基)-4-[1-甲基-5-[(1-甲基三唑-4-基)胺基]-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-c]吡啶-4-酮**333**

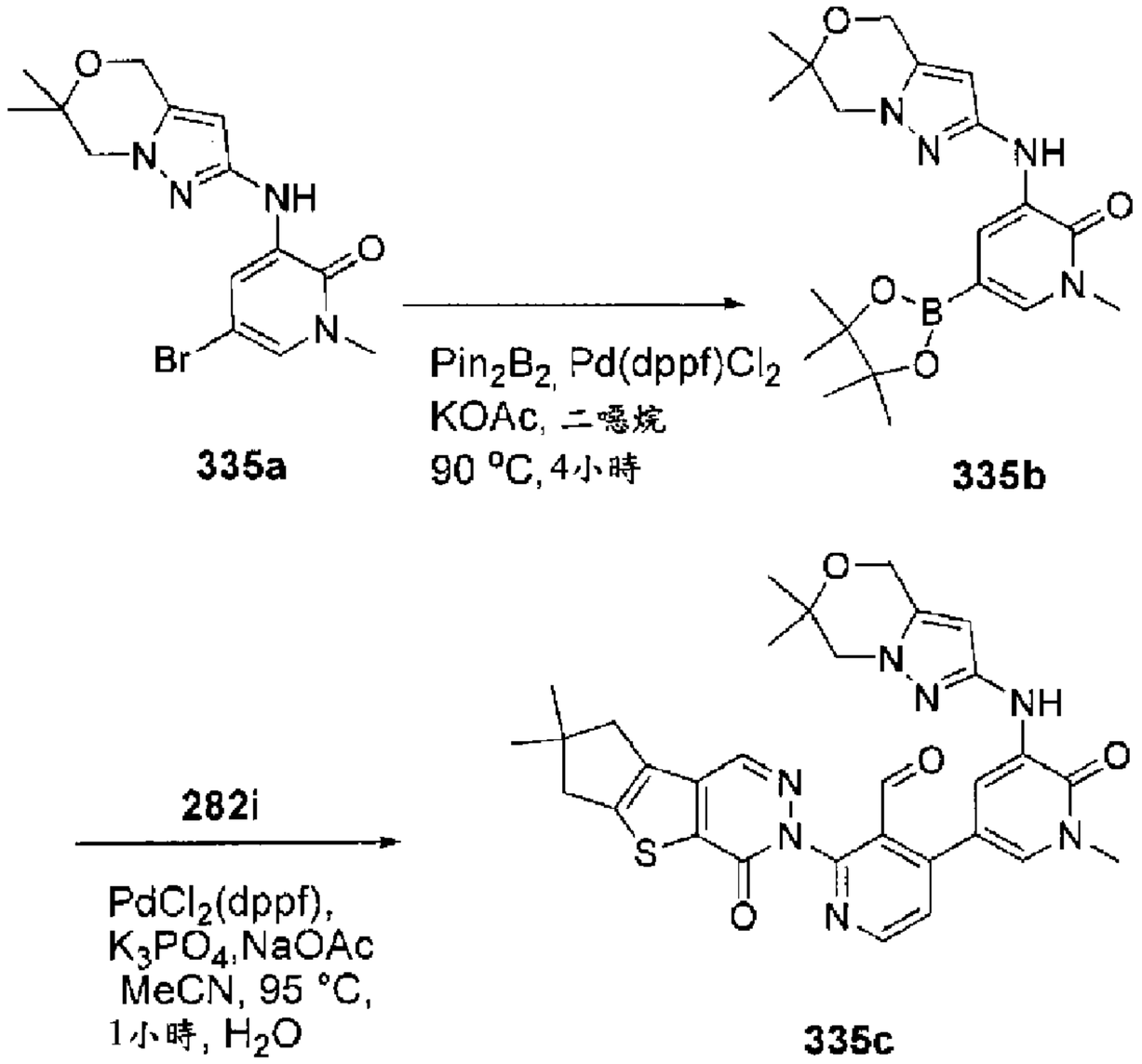
333a (150 mg，0.26 mmol)及水合氫氧化鋰(84 mg，2.0 mmol)於THF (5 mL)、異丙醇(5 mL)及水(1.5 mL)中之混合物在40℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下蒸發且用水(10 mL)稀釋。其接著用二氯甲烷(2×10 mL)萃取。合併之有機層在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈淺黃色固體狀之**333** (52 mg，38%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 532.3。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48-8.47 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 4.97-4.95 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

實例334　3-[4-[5-[(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫

環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**334**

根據實例273之程序且用5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-胺取代2-胺基吡啶，得到**334** (8.7 mg，產率22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.95 (t, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (dt, *J*=12.3, 5.2 Hz, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.50 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.85-1.82 (m, 3H), 1.23 (s, 6H)。ES-MS *m/z* 531.3 [M+1]。

實例335a　5-溴-3-(6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**335a**



向裝備有回流冷凝器之100 mL圓底燒瓶饋入1,4-二噁烷(10 mL)、6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺**330g** (167

mg，1.0 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(320 mg，1.2 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (91 mg，0.10 mmol)、XantPhos (116 mg，0.20 mmol)及碳酸銫(652 mg，2.0 mmol)。三次真空/氬氣沖洗循環後，混合物在100℃下加熱3小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用100:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**335a** (210 mg，60%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 352.9。

實例335b　3-(6,6-二甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**335b**

向**335a** (160 mg，0.45 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼烷) (572 g，2.25 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物添加$PdCl_2(dppf)$ (36.8 mg，0.045 mmol)及乙酸鉀(88.2 mg，0.90 mmol)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在氮氣氛圍下在90℃下攪拌4小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發，得到**335b**，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$401.3。

實例335c　4-[5-({6,6-二甲基-4H,6H,7H-吡唑并[3,2-c][1,4]噁嗪-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}吡啶-3-甲醛**335c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**335b** (240 mg，0.60 mmol)、4-氯-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-7-硫雜-10,11-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-1(8),2(6),11-三烯-10-基}吡啶-3-甲醛**282i** (107.7 mg，0.30 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (24.5 mg，0.030 mmol)、

K_3PO_4 (127.2 mg，0.60 mmol)、乙酸鈉(49.2 mg，0.60 mmol)、水(0.5 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在95℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用30:1 二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**335c** (60 mg，22%，兩步)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 598.2。

實例335　3-[4-[5-[(6,6-二甲基-4,7-二氫吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-6,8-二氫環戊二烯并[3,4]噻吩并[1,3-d]噠嗪-4-酮**335**

335c (50 mg，0.080 mmol)及$NaBH_4$ (9.1 mg，0.24 mmol)於甲醇(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌10分鐘。混合物用水(10 mL)淬滅且在減壓下蒸發。殘餘物用二氯甲烷(3×10 mL)萃取。合併之萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**335** (15 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 600.2。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.38-4.37 (m, 2H), 3.79-3.78 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.92-2.91 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.25 (s, 6H)。

實例336a　5-(甲氧基甲基)-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑**336a**

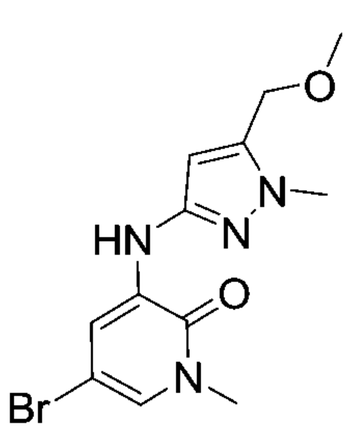
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入5-(溴甲基)-1-甲基-3-硝基-1H-吡唑(8.8 g，40 mmol)、甲醇鈉(4.3 g，80 mmol)及甲醇(50 mL)。反應混合物在回流下加熱2小時。此後，反應物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。殘餘物分配於乙酸乙酯(60 mL)與水

(60 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之**336a** (6.1 g，90%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 172。

實例336b 5-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-胺**336b**

向裝備有磁性攪拌器之250 mL單頸圓底燒瓶饋入**336a** (4.0 g，23 mmol)、Pd/C (1.0 g)及乙醇(100 mL)。混合物在室溫下氫化15小時。其接著過濾且濾液在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之**336b** (3.3 g，99%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 142。

實例336c 5-溴-3-(5-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**336c**

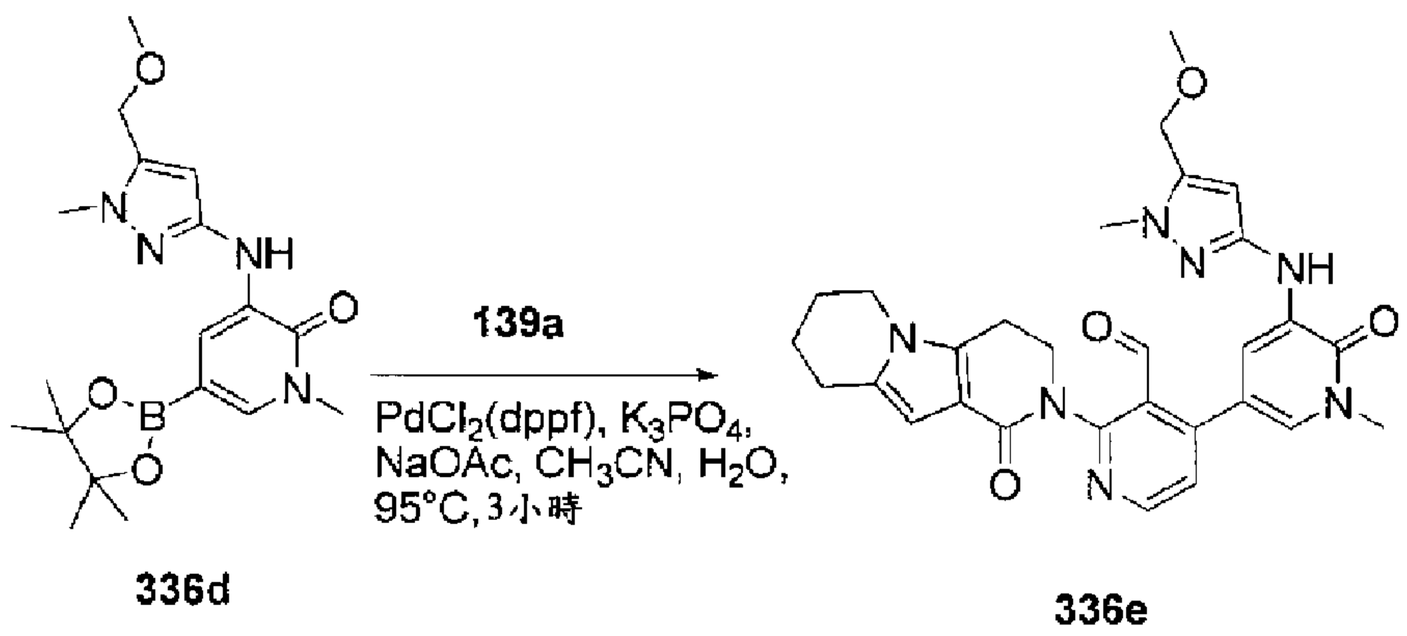


根據實例335a中之程序且以**335b** (1.7 g，12 mmol)及3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(3.2 g，12 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**336c** (2.8 g，71%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 327。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (s, 3H)。

實例336d 3-(5-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮**336d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**336c** (600 mg，1.83 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼喃) (1.39 g，5.49 mmol)、$Pd_2(dba)_3$ (183 mg，0.20 mmol)、X-phos (190 mg，0.40 mmol)、乙酸鉀(392 mg，4.0 mmol)及1,4-二噁烷(30 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在85℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮，得到呈黑色油狀之粗**336d** (400 mg，75%)，其未經純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 293.1。

實例336e　4-(5-(5-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**336e**



336d　　**336e**

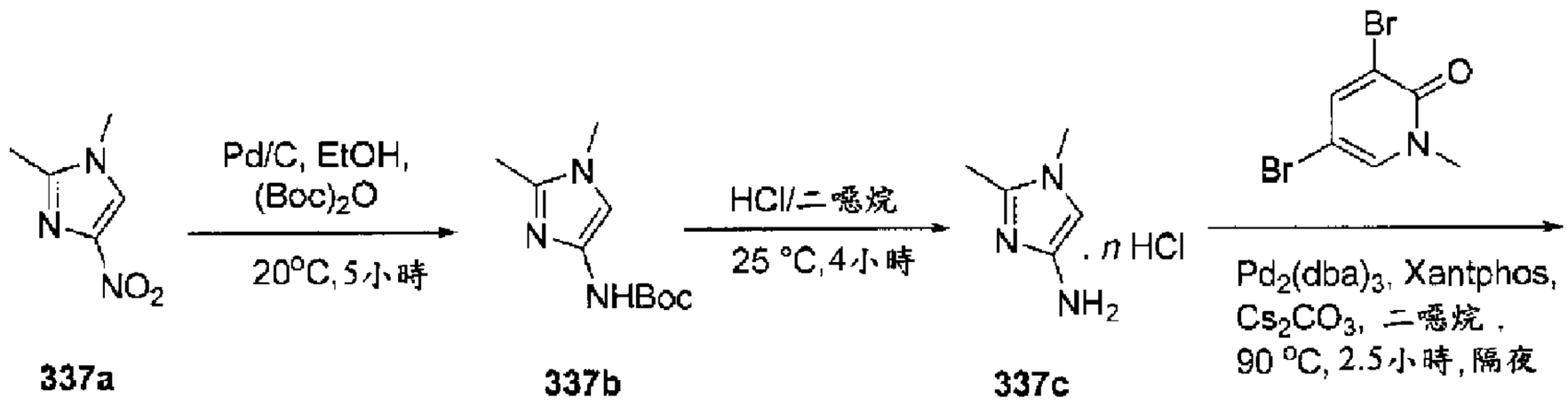
向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**336d** (368 mg，0.98 mmol)、4-氯-2-(1-側氧基-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-2(1H)-基)菸鹼醛**139a** (270 mg，0.82 mmol)、$PdCl_2(dppf)$ (60 mg，0.082 mmol)、K_3PO_4 (348 mg，1.64 mmol))、乙酸鈉(135 mg，1.65 mmol)、乙腈(15 mL)及水(0.5 mL)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在95

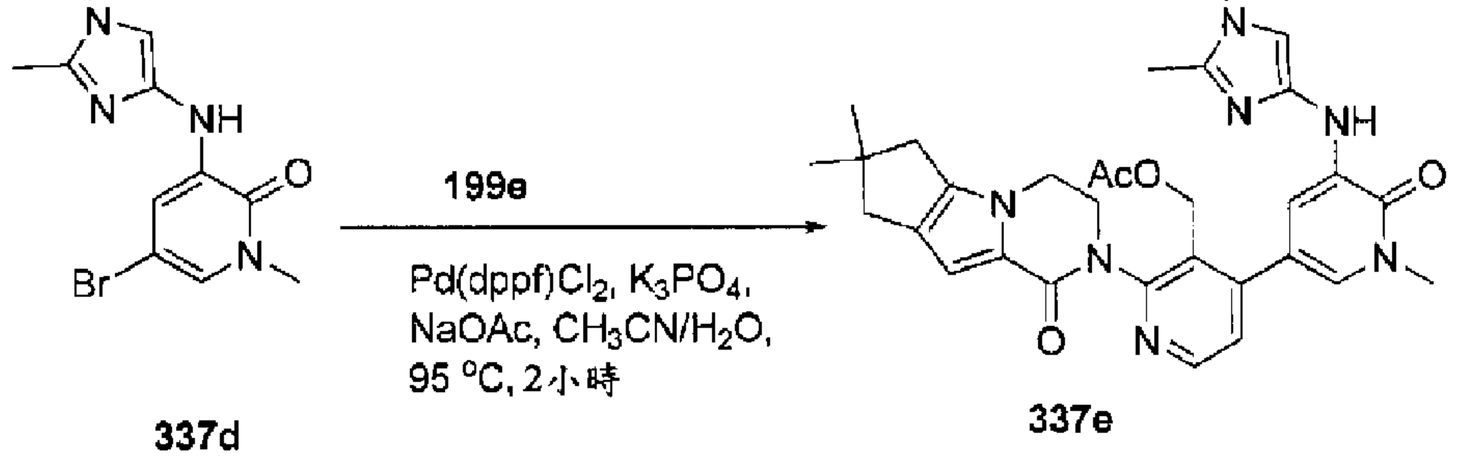
℃下加熱3小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1乙酸乙酯/甲醇溶離來純化，得到**336e** (100 mg，22%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 542.2。

實例336　2-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-(甲氧基甲基)-1-甲基-吡唑-3-基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-3,4,6,7,8,9-六氫吡啶并[3,4-b]吲哚嗪-1-酮**336**

向**336e** (100 mg，0.18 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (41 mg，1.08 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時且LCMS 顯示起始物質消失。反應用1.0 *M* HCl溶液(10 mL)淬滅且在減壓下蒸發，直至大部分甲醇蒸餾。殘餘物用二氯甲烷(3×15 mL)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發。殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**336** (41 mg，41%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 544.2。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 3H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H)。

實例337a　1,2-二甲基-4-硝基-1H-咪唑**337a**





向2-甲基-4-硝基-1H-咪唑(10.0 g，78.7 mmol)及K_2CO_3 (21.7 g，160 mmol)於DMF (80 mL)中之混合物逐滴添加CH_3I (13.4 g，94 mmol)，同時在室溫下攪拌。混合物攪拌2小時。水(200 mL)接著添加至混合物中。所得懸浮液過濾，用水洗滌，且在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之**337a** (5.0 g，45%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 142.1。

實例337b　1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基胺基甲酸第三丁酯**337b**

100 mL單頸圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**337a** (2.0 g，14.1 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，400 mg)、$(Boc)_2O$ (9.22 g，43.3 mmol)、三乙胺(2.85 g，28.2 mmol)及乙醇(20 mL)。混合物抽空，饋入氫氣，且在室溫下攪拌5小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用40:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**337b** (1.2 g，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 212.1。

實例337c　1,2-二甲基-1H-咪唑-4-胺鹽酸鹽**337c**

向**337b** (1.2 g，5.68 mmol)於二氯甲烷(5.0 mL)中之溶液中添加3M HCl之二噁烷溶液(5.0 mL)。此混合物在室溫下攪拌4小時且在減壓下濃縮。粗產物用乙酸乙酯洗滌，得到呈淺黃色固體狀之**337c** (450 mg，55%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 112.2。

實例337d　5-溴-3-(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**337d**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**337c** (400 mg，3.60 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(960 mg，3.60 mmol)、XantPhos (240 mg，0.40 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (360 mg，0.40 mmol)、Cs_2CO_3 (4.69 g，14.4 mmol)及1,4-二噁烷(20 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在90℃下加熱2.5小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷/甲醇(30:1至20:1)溶離來純化，得到呈淺黃色固體狀之**337d** (350 mg，33%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 297.1。

實例337e　乙酸(4-{5-[(1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基}-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.02,6]-十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基)甲酯**337e**

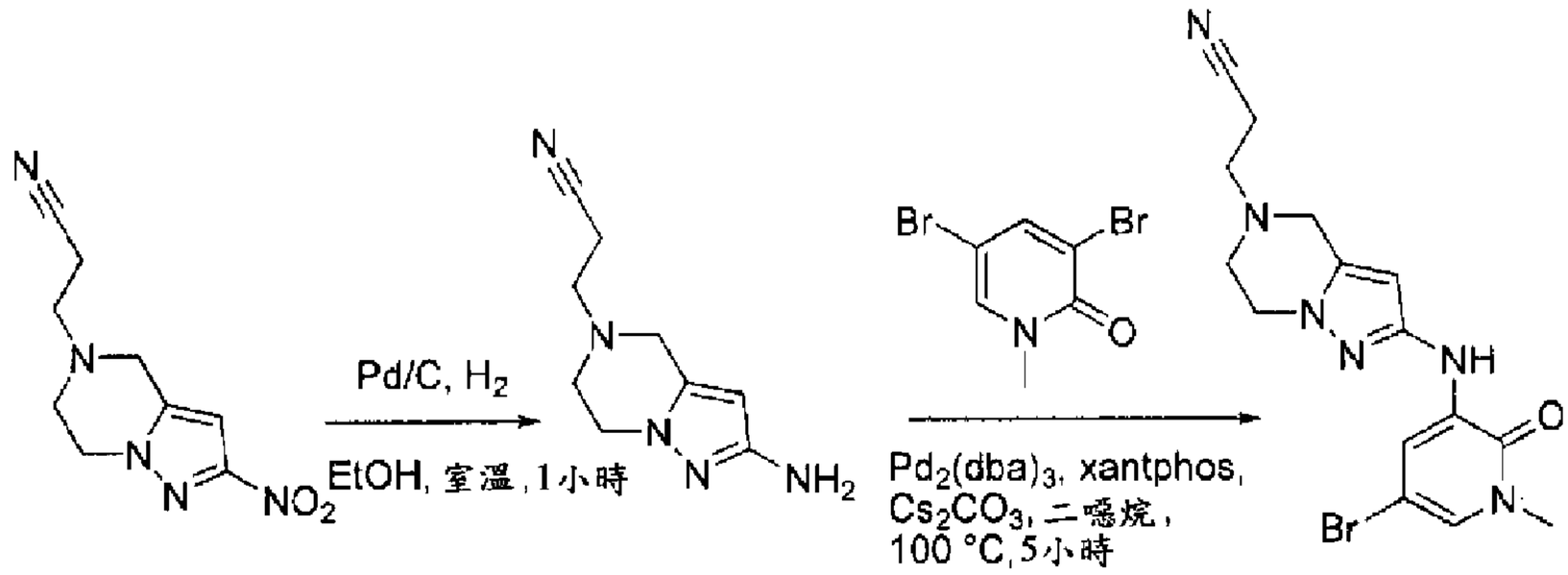
向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入**337d** (20 mg，0.67 mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (270 mg，0.67 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (42 mg，0.050 mmol)、乙酸鈉(82 mg，1.0 mmol)、三水合K_3PO_4 (266 mg，1.0

mmol)、水 (6滴)及乙腈(6 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在95℃下加熱2小時。其接著過濾且濾液在減壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用25:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈褐色固體狀之**337e** (200 mg，50%)。LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 570.3。

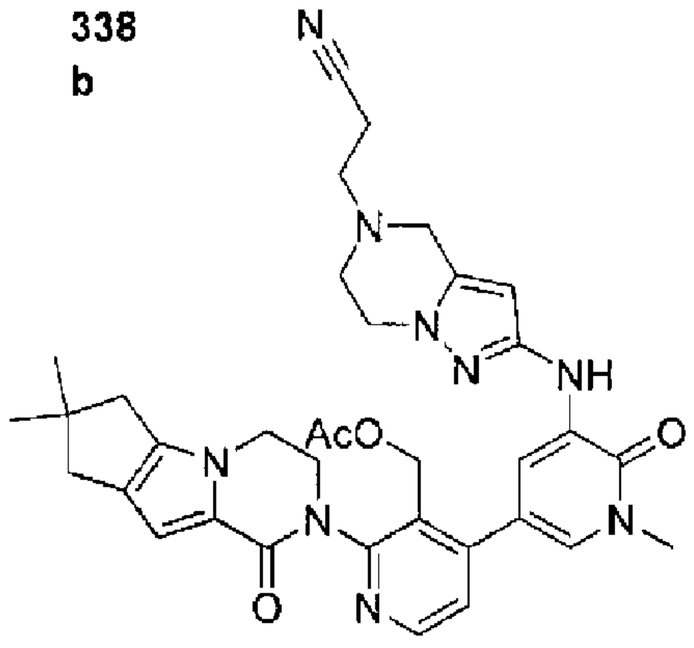
實例337 3-[4-[5-[(1,2-二甲基咪唑-4-基)胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-3-(羥基甲基)-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**337**

337e (100 mg，0.19 mmol)及氫氧化鋰(34 mg，1.4 mmol)於異丙醇/THF (1:1，4 mL)及水(1 mL)中之混合物在40℃下攪拌0.5小時。混合物在減壓下蒸發且殘餘物用水(10 mL)稀釋。其接著用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之乙酸乙酯萃取物在減壓下濃縮且殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**337** (35 mg，40%)。LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 528.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.27 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.62-4.40 (m, 3H), 4.15-4.14 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.57-2.56 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (s, 6H)。

實例338a 3-(2-硝基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙腈**338a**



338a **338b** **338c**



338d

根據實例296d之程序且以1-(2-溴乙基)-5-(氯甲基)-3-硝基-1H-吡唑**296d** (268 mg，1.00 mmol)及3-胺基丙腈(210 mg，3.00 mmol)為起始物，得到呈白色固體狀之**338a** (180 mg，81%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 222.1。

實例338b 3-(2-胺基-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙腈**338b**

根據實例296e之程序且以**338a** (180 mg，0.81 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**338b** (120 mg，77%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 192.2。

實例338c 3-(2-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)-6,7-二氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-基)丙腈**338c**

根據實例309c之程序且以**338b** (120 mg，0.63 mmol)及3,5-二溴-

1-甲基吡啶-2(1H)-酮(169 mg，0.63 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**338c** (150 mg，63%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 377.2

實例338d　乙酸[4-(5-{[5-(2-氰基乙基)-4H,5H,6H,7H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]胺基}-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-3-基]甲酯**338d**

根據實例309d之程序且以**338c** (150 mg，0.45 mmol)及{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}硼酸**199e** (358 mg，0.90 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**338d** (150 mg，52%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 650.3。

實例338　3-[2-[[5-[2-(7,7-二甲基-4-側氧基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-3-基)-3-(羥基甲基)-4-吡啶基]-1-甲基-2-側氧基-3-吡啶基]胺基]-6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]丙腈**338**

根據實例309之程序且以**338e** (150 mg，0.23 mmol)為起始物，得到呈白色固體狀之**338** (55 mg，40%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 608.3。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.05 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.17-4.16 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。

實例339a　4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**339a**

向5-溴-2-硝基吡啶(30.0 g，148 mmol)於DMSO (1 L)中之溶液中添加K_2CO_3 (40.0 g，296 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(28.0 g，148 mmol)。混合物在65℃下攪拌隔夜。冷卻後，其傾倒至水(2 L)中。沈澱之固體收集且在真空中乾燥。其接著進一步藉由矽膠管柱層析，用20:1石油醚/乙酸乙酯溶離，接著用二氯甲烷溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**339a** (17.0 g，37%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 309。

實例339b　4-(6-胺基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**339b**

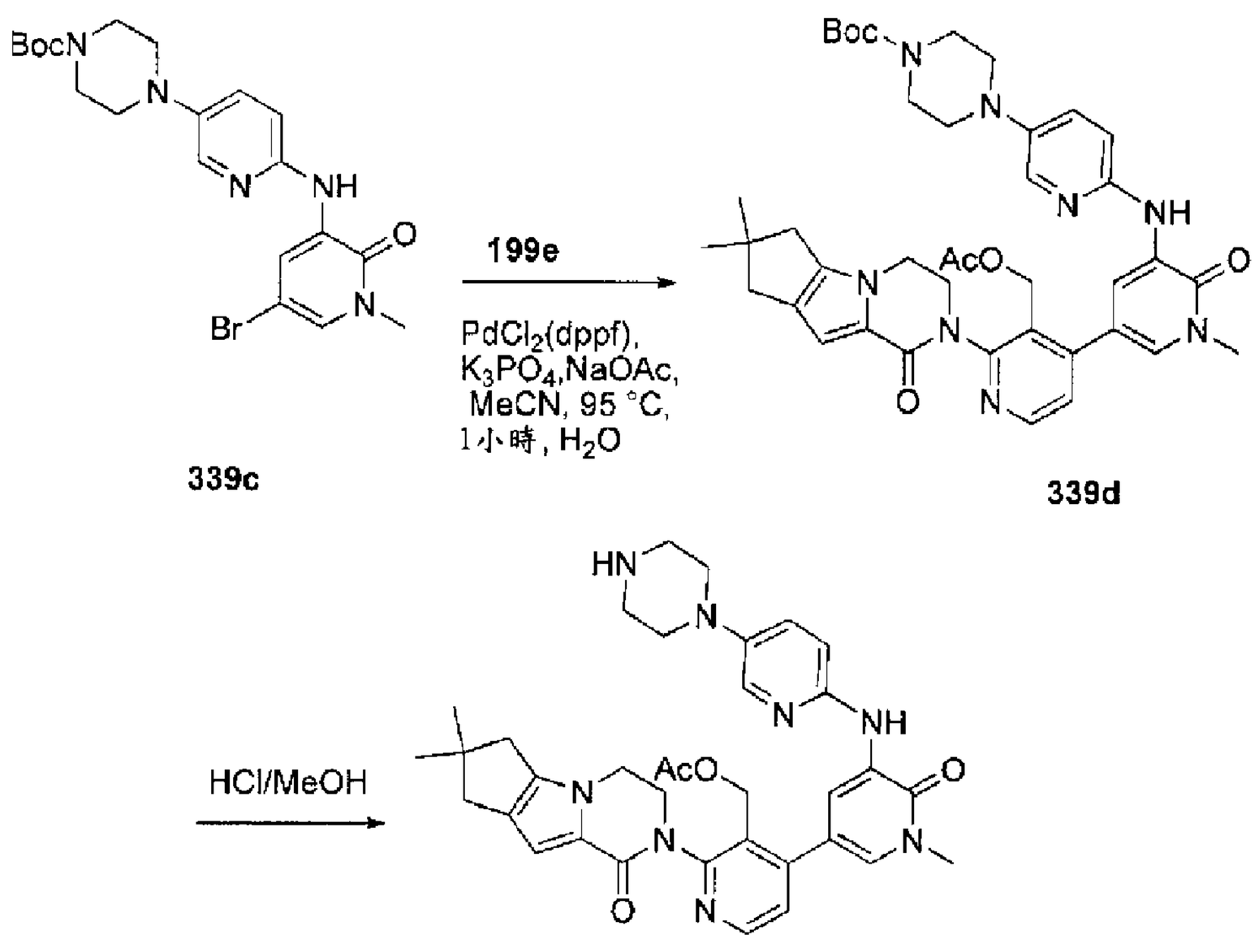
500 mL圓底燒瓶用氮氣淨化且饋入**339a** (3.1 g，10 mmol)、10%鈀/碳(50%濕，1.0 g)及乙醇(100 mL)。其抽空，經由氣球饋入氫氣，且在室溫下攪拌16小時。氫氣接著抽空且氮氣饋入燒瓶。催化劑藉由經CELITE®墊過濾來移除且濾液在減壓下濃縮，得到**339b** (2.7 g，97%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 279。

實例339c　4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**339c**

向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之100 mL單頸圓底燒瓶饋入**339b** (1.3 g，4.7 mmol)、3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.24 g，4.7 mmol)、碳酸銫(3.8 g，12 mmol)及1,4-二噁烷(50 mL)。氮氣鼓泡穿過所得混合物30分鐘後，添加XantPhos (272 mg，0.47 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (430 mg，0.47 mmol)。系統進行三次氬氣/真空沖洗循環且在回流下加熱3小時。此後，反應物冷卻至室溫且過濾。濾液分配於乙酸乙酯(100 mL)與水(100 mL)之間。水層分離且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。乾燥劑藉由過濾來移除且濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管

柱層析，用50:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到**339c** (1.3 g，59%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 464。

實例339d　4-{6-[(5-{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基]吡啶-3-基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯**339d**



向裝備有磁性攪拌器及回流冷凝器之50 mL單頸圓底燒瓶饋入乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)吡啶-3-基)甲酯**199e** (287.4 mg，0.60 mmol)、**339c** (145 mg，0.30 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (24.5 mg，0.030 mmol)、K_3PO_4 (127.2 mg，0.60 mmol)、

乙酸鈉(49.2 mg，0.60 mmol)、水(0.50 mL)及乙腈(10 mL)。三次真空/氮氣沖洗循環後，混合物在95℃下加熱1小時。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯溶離來純化，得到呈黃色固體狀之**339d** (140 mg，61%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 737.3。

實例339e 乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-(1-甲基-6-側氧基-5-{[5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基]胺基}-1,6-二氫吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲酯**339e**

339d (130 mg，0.18 mmol)與HCl/甲醇(4.0 mL)之混合物在室溫下攪拌4小時。其接著在減壓下濃縮，得到粗**339e** (100 mg，87%)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 637.3。

實例339 3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**339**

339e (100 mg，0.18 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(24.8 mg，0.18 mmol)及K_2CO_3 (49.7 mg，0.36 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之混合物在密封管中在85℃下攪拌隔夜。混合物冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。向殘餘物添加水且所得混合物用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層在減壓下濃縮且所得殘餘物藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈黃色固體狀之**339** (31.1 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 653.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.23 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H),

4.45-4.40 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 3H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.04-3.02 (m, 4H), 2.59-2.53 (m, 重疊, 8H), 2.43 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

實例340a (3*S*)-3-甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯**340a**

根據實例323a之程序且以(3*S*)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.0 g，50 mmol)及5-溴-2-硝基吡啶(10.5 g，50 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**340a** (8.05 g，50%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 323。

實例340b (3*S*)-4-(6-胺基吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**340b**

根據實例323b之程序且以**340a** (5.8 g，18 mmol)為起始物，得到呈褐色固體狀之**340b** (4.9 g，93%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 293。

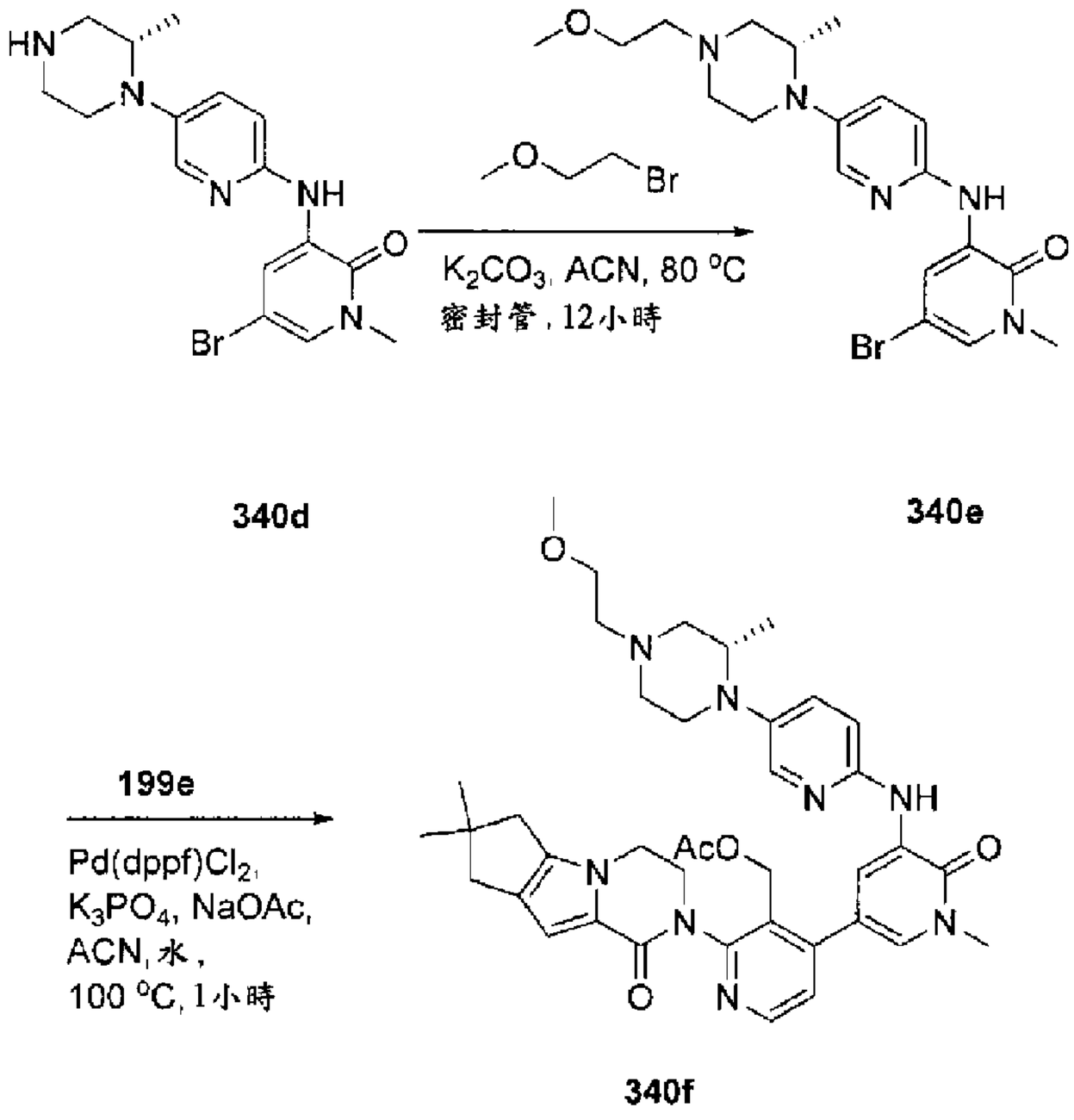
實例340c (3*S*)-4-(6-(5-溴-1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基胺基)吡啶-3-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯**340c**

根據實例323c之程序且以**340b** (4.0 g，13.7 mmol)及3,5-二溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(5.5 g，20.6 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**340c** (5.4 g，83%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 478。

實例340d (3*S*)-5-溴-1-甲基-3-(5-(2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)吡啶-2(1H)-酮**340d**

根據實例271c之程序且以**340c** (3.1 g，6.5 mmol)為起始物，得到呈黃色固體狀之**340d** (2.3 g，94%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 378。

實例340e (*S*)-5-溴-3-(5-(4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基胺基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮**340e**



340d (500 mg，1.32 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(239.1 mg，1.72 mmol)、K_2CO_3 (364 mg，2.64 mmol)及乙腈(6 mL) 之混合物在密封管中在80℃下加熱12小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物溶解於水(20 mL)及乙酸乙酯(30 mL)中。水相用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到呈深色油狀之粗**340e** (600 mg)，其未經進一步純化即用於下一步中。MS-ESI: $[M+H]^+$ 436.1。

實例340f　乙酸(2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.$0^{2,6}$]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}-4-[5-({5-[(2*S*)-4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-基}胺基)-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]吡啶-3-基)甲酯**340f**

向裝備有回流冷凝器之50 mL圓底燒瓶饋入**340e** (180 mg，0.412

mmol)、{3-[(乙醯氧基)甲基]-2-{4,4-二甲基-9-側氧基-1,10-二氮雜三環[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-2(6),7-二烯-10-基}吡啶-4-基}酮酸**199e** (327.3 mg，0.824 mmol)、Pd(dppf)Cl_2 (16.8 mg，0.0206 mmol)、K_3PO_4 (174.7 mg，0.824 mmol)、乙酸鈉(67.6 mg，0.824 mmol)、乙腈(10 mL)及水(3滴)。系統進行三次真空/氮氣沖洗循環且在N_2保護下在100℃下加熱1小時。藉由LCMS分析反應混合物，顯示完全轉變成所需產物。其接著冷卻至室溫且過濾。濾液在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析，用20:1二氯甲烷/甲醇溶離來純化，得到呈黃色油狀之**340f** (190 mg，65%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 709.4。

實例340　3-[3-(羥基甲基)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-哌嗪-1-基]-2-吡啶基]胺基]-1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基]-2-吡啶基]-7,7-二甲基-1,2,6,8-四氫環戊二烯并[3,4]吡咯并[3,5-b]吡嗪-4-酮**340**

向**340f** (170 mg，0.24 mmol)於THF (6 mL)、異丙醇(6 mL)及水(6 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(57.6 mg，2.4 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(20 mL)及水(10 mL)中。水相用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，且藉由逆相製備型HPLC來純化，得到呈白色固體狀之**340** (48.5 mg，30%)。MS-ESI: $[M+H]^+$ 667.3。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 3H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06-

3.04 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.62-2.32 (m, 重疊, 9H), 1.22 (s, 6H), 0.91 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例901 生物化學Btk分析

用於可用以測試式I化合物之標準生物化學Btk激酶分析的一般化程序如下。製備缺Btk酶之母體混合物，其含有1X Cell Signaling激酶緩衝劑(25 mM Tris-HCl (pH 7.5)、5 mM β-甘油磷酸鹽、2 mM二硫蘇糖醇、0.1 mM Na_3VO_4、10 mM $MgCl_2$)、0.5 μM Promega PTK生物素標記肽受質2及0.01% BSA。製備加Btk酶之母體混合物，其含有1X Cell Signaling激酶緩衝劑、0.5 μM PTK生物素標記肽受質2、0.01% BSA及每孔100 ng (每孔0.06 mU) Btk酶。Btk酶製備如下：具有C端V5及6x His標籤之全長人類野生型Btk (寄存編號NM-000061)次選殖至pFastBac載體中以製造攜帶此抗原決定基標記之Btk的桿狀病毒。基於Invitrogen在其公開方案「Bac至Bac桿狀病毒表現系統(Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems)」中詳述之說明書，產生桿狀病毒(目錄號10359-016及10608-016)。第3代病毒用以感染Sf9細胞以過度表現重組Btk蛋白。接著使用Ni-NTA管柱將Btk蛋白純化至均質。基於靈敏Sypro-Ruby染色，最終蛋白製劑之純度大於95%。製備200 μM ATP水溶液且用1 N NaOH調至pH 7.4。1.25 μL量之含化合物之5% DMSO轉移至96孔半區Costar聚苯乙烯盤中。化合物單獨及在11點劑量反應曲線(起始濃度為10 μM；1:2稀釋)下測試。18.75 μL量缺酶之母體混合物(作為陰性對照)及加酶之母體混合物轉移至96孔半區costar聚苯乙烯盤中之適當孔中。5 μL 200 μM ATP添加至96孔半區Costar聚苯乙烯盤中之該混合物中，使最終ATP濃度為40 μM。反應物

在室溫下培育1小時。用含有30 mM EDTA、20 nM SA-APC及1 nM PT66 Ab之Perkin Elmer 1X偵測緩衝液停止反應。使用時差式螢光，用Perkin Elmer Envision，使用激發過濾器330 nm、發射過濾器665 nm及第二發射過濾器615 nm，讀取培養盤。隨後計算IC_{50}值。或者，可使用Lanthascreen分析，經由定量其磷酸化肽產物來評估Btk活性。在添加減少肽磷酸化之Btk抑制劑下，在肽產物上之螢光素與偵測抗體上之鋱之間發生的FRET (螢光共振能量轉移)降低。以25 μL之最終反應體積，Btk (人類) (0.1 ng/25 μl反應物)與50 mM Hepes pH 7.5、10 mM $MgCl_2$、2 mM $MnCl_2$、2 mM DTT、0.2 mM $NaVO_4$、0.01% BSA及0.4 μM螢光素聚-GAT一起培育。反應藉由添加ATP至25 μM (ATP之Km)開始。在室溫下培育60分鐘後，反應藉由在室溫下歷時30分鐘添加60 mM EDTA中最終濃度2 nM Tb-PY20偵測抗體而停止。在Perkin Elmer Envision上，使用在495 nm及520 nm下340 nM激發及發射來測定偵測。例示性Btk抑制IC_{50}值在表1、2及3中。

實例902 拉莫斯細胞Btk分析

用於可用以測試式I化合物之標準細胞Btk激酶分析的另一個一般化程序如下。拉莫斯細胞在37℃下在測試化合物存在下以0.5×10^7個細胞/毫升之密度培育1小時。細胞接著藉由在37℃下與10 μg/ml抗人類IgM $F(ab)_2$一起培育5分鐘來刺激。細胞粒化，溶解，且對清澈的溶解產物進行蛋白質分析。各樣品之同等蛋白量經受SDS-PAGE及西方點墨法，使用抗磷酸化Btk (Tyr223)抗體(Cell Signaling Technology #3531；Epitomics，目錄號2207-1)或磷酸化Btk (Tyr551)抗體(BD Transduction Labs #558034)以評估Btk自體磷酸化，或使用抗Btk抗體

(BD Transduction Labs #611116)以控制各溶解產物中Btk總量。

實例903 B細胞增殖分析

用於可用以測試式I化合物之標準細胞B細胞增殖分析的一般化程序如下。B細胞使用B細胞分離套組(Miltenyi Biotech，目錄號130-090-862)自8-16週大的Balb/c小鼠之脾純化。測試化合物在0.25% DMSO中稀釋且與2.5×10^5個經純化小鼠脾B細胞一起培育30分鐘，接著添加10 μg/ml抗小鼠IgM抗體(Southern Biotechnology Associates目錄號1022-01)，最終體積為100 μl。24小時培育後，添加1 μCi ^{3}H-胸苷且培養盤再培育36小時，接著使用製造商關於SPA [^{3}H]胸苷吸收分析系統之方案(Amersham Biosciences # RPNQ 0130)收穫。基於SPA-珠粒之螢光在microbeta計數器(Wallace Triplex 1450，Perkin Elmer)中計數。

實例904 T細胞增殖分析

用於可用以測試式I化合物之標準T細胞增殖分析的一般化程序如下。T細胞使用全T細胞分離套組(Miltenyi Biotech，目錄號130-090-861)自8-16週大的Balb/c小鼠之脾純化。測試化合物在0.25% DMSO中稀釋，且在經各自10 μg/ml抗-CD3 (BD #553057)及抗-CD28 (BD #553294)抗體預塗佈之平坦透明底培養盤中以100 μl最終體積與2.5×10^5個經純化小鼠脾T細胞一起在37℃下培育90分鐘。在24小時培育後，添加1 μCi ^{3}H-胸苷且培養盤再培育36小時，接著使用製造商關於SPA [^{3}H]胸苷吸收分析系統之方案(Amersham Biosciences # RPNQ 0130)收穫。基於SPA-珠粒之螢光在microbeta計數器(Wallace Triplex 1450，Perkin Elmer)中計數。

實例905 CD86抑制分析

用於可用以測試式I化合物之關於B細胞活性抑制之標準分析的一般化程序如下。全部小鼠脾細胞藉由紅血球溶解(BD Pharmingen #555899)自8-16週大的Balb/c小鼠之脾純化。測試化合物稀釋至0.5% DMSO且在平坦透明底培養盤(Falcon 353072)中以200 μl最終體積與1.25×10^6個脾細胞一起在37℃下培育60分鐘。接著細胞藉由添加15 μg/ml IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020)刺激，且在37℃、5% CO_2下培育24小時。24小時培育後，細胞轉移至錐形底透明96孔盤中且藉由以1200×g離心5分鐘來粒化。細胞藉由CD16/CD32 (BD Pharmingen #553142)預阻斷，接著用CD19-FITC (BD Pharmingen #553785)、CD86-PE (BD Pharmingen #553692)及7AAD (BD Pharmingen #51-68981E)三重染色。細胞在BD FACSCalibur上分選且對$CD19^+/7AAD^-$群體閘控。對比測試化合物濃度，量測閘控群體上CD86表面表現量。

實例906 B-ALL細胞存活分析

以下為使用XTT讀數量測活細胞數目之標準B-ALL (急性淋巴母細胞性白血病)細胞存活研究之程序。本分析可用於測試式I化合物抑制培養物中B-ALL細胞存活之能力。可使用之一種人類B細胞急性淋巴母細胞性白血病細胞株為SUP-B15，其為可自ATCC獲得之人類前B細胞ALL細胞株。

SUP-B15前B-ALL細胞於100 μl伊斯科夫氏培養基(Iscove's media)+20% FBS中以5×10^5個細胞/毫升塗鋪於多個96孔微量滴定盤中。接著添加測試化合物，最終濃度為0.4% DMSO。細胞在37℃及

5% CO_2下培育長達3天。3天後，細胞1:3分裂至含有測試化合物之新96孔盤中且再生長3天。各24小時週期後，50 μl XTT溶液添加至複製96孔盤之一且根據製造商之指導，在2、4及20小時獲得吸光率讀數。接著獲得在分析之線性範圍內(0.5-1.5)針對僅僅DMSO處理之細胞的與OD一起獲得之讀數，且對比僅僅DMSO處理之細胞，量測經化合物處理之孔中活細胞之百分比。

實例907 CD69全血分析

人類血液自健康志願者獲得，具有以下限制：1週無藥物之非吸菸者。血液(約20 ml以測試8種化合物)藉由靜脈穿刺收集至具有肝素鈉之Vacutainer® (Becton, Dickinson and Co.)管中。

10 mM式I化合物於DMSO中之溶液在100% DMSO中1:10稀釋，接著藉由在100% DMSO中三倍連續稀釋來稀釋，達成10點劑量反應曲線。化合物進一步在PBS中1:10稀釋，接著5.5 μl等分試樣之各化合物一式兩份添加至2 ml 96孔盤中；5.5 μl於PBS中之10% DMSO作為對照及無刺激孔添加。人類全血-HWB (100 μl)添加至各孔中。混合後，培養盤在37℃、5% CO_2、100%濕度下培育30分鐘。在混合下山羊F(ab')2抗人類IgM (10 μl 500 μg/ml溶液，50 μg/ml最終濃度)添加至各孔(除了無刺激孔)，且培養盤再培育20小時。在20小時培育結束時，樣品與螢光標記抗體一起在37℃、5% CO_2、100%濕度下培育30分鐘。包括誘發之對照、未染色及單染劑以進行補償調整及初始電壓設定。接著根據製造商之說明書，樣品用PharM Lyse™ (BD Biosciences Pharmingen)溶解。接著樣品轉移至適於在LSRII機器上之BD Biosciences HTS 96孔系統上運作的96孔盤中。使用BD

Biosciences DIVA軟體獲得所獲取之數據及平均螢光強度值。結果最初藉由FACS分析軟體(Flow Jo)分析。測試化合物之抑制濃度(IC_{50}、IC_{70}、IC_{90}等)定義為藉由抗-IgM刺激之使CD69陽性之細胞(亦為CD20陽性)百分比降低例如50%的濃度(在減去無刺激背景之8個孔之平均值後8個對照孔之平均值)。藉由Prism 5版，使用非線性回歸曲線擬合計算IC_{70}值，且展示於表1及2中。

實例908 活體外細胞增殖分析

式I化合物之功效藉由細胞增殖分析，採用以下方案來量測(Mendoza等人(2002) Cancer Res. 62:5485-5488)。包括試劑及方案之CellTiter-Glo®發光細胞活力分析可購得(Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin TB288)。該分析評估化合物進入細胞及抑制細胞增殖之能力。分析原理係基於藉由定量均質分析中存在之ATP來確定存在之活細胞數目，其中添加Cell-Titer Glo試劑使細胞溶解且經由螢光素酶反應產生發光信號。發光信號與存在之ATP之量成比例。

一組B細胞淋巴瘤細胞株(BJAB、SUDHL-4、TMD8、OCI-Ly10、OCI-Ly3、WSU-DLCL2)塗鋪於384孔盤中之正常生長培養基中，且連續稀釋之BTK抑制劑或單獨DMSO添加至各孔中。細胞活力在96小時培育後藉由CellTiter-Glo® (Promega)評估。數據可呈現為相對於DMSO處理之對照細胞，經BTK抑制劑處理之細胞中的相對細胞活力。數據點為每一劑量下4個重複實驗之平均值。誤差線表示自平均值之標準差。

程序：第1天-接種細胞培養盤(384孔黑色透明底之具有蓋之microclear TC盤，來自Falcon #353962)，收穫細胞，細胞以每孔每54

μl 1000個細胞接種至384孔細胞培養盤中，進行3天分析。細胞培養基：RPMI或DMEM高葡萄糖、10%胎牛血清、2 mM L-麩醯胺酸、青黴素/鏈黴素。在37℃、5% CO_2下培育隔夜。

第2天-添加藥物至細胞，在培養盤中DMSO稀釋化合物(連續1:2，9點)，添加20 μl 10 mM化合物於96孔盤之第二行中。針對總共9個點，精確地在整個盤上進行連續1:2 (10 μl+20μl 100% DMSO)。中板為來自Nunc (目錄號249946)之96孔錐形底聚丙烯盤(1:50稀釋)。添加147 μl培養基至所有孔中。使用Rapidplate，自DMSO盤中每一孔轉移3 μl DMSO +化合物至中板上之每一相應孔。

藥物添加至細胞中，細胞盤(1:10稀釋)，直接添加6 μl培養基+化合物至細胞(細胞上已有54 μl培養基)。在不時常打開之培育箱中在37℃、5% CO_2下培育3天。

第5天-發展培養盤，在室溫下解凍Cell Titer Glo緩衝液。細胞盤自37℃移除且歷時約30分鐘平衡至室溫。添加Cell Titer Glo緩衝液至Cell Titer Glo受質(瓶子至瓶子)。添加30 μl Cell Titer Glo試劑(Promega目錄號G7572)至細胞每一孔。置於盤式震盪器上約30分鐘。在Analyst HT盤式讀出器上讀取發光(每孔半秒)。

細胞活力分析及組合分析：細胞以1000-2000個細胞/孔接種於384孔盤中，歷時16小時。在第2天，在96孔盤中用DMSO進行九次連續1:2化合物稀釋。使用Rapidplate機器人(Zymark Corp., Hopkinton, MA)，將化合物用生長培養基進一步稀釋。稀釋之化合物接著一式四份添加至384孔細胞盤中之孔中且在37℃及5% CO_2下培育。4天後，活細胞之相對數目藉由根據製造商之說明書，使用Cell-Titer Glo

(Promega)發光來量測且在Wallac Multilabel讀出器(PerkinElmer, Foster City)上讀取。EC_{50}值使用Prism® 4.0軟體(GraphPad, San Diego)計算。在所有分析中，式I化合物及化學治療劑同時或相隔4小時(一者在另一者之前)添加。

另一例示性活體外細胞增殖分析包括以下步驟：

1. 100 μl等分試樣之含有約10^4個細胞於培養基中之細胞培養物置於384孔不透明壁盤之每一孔中。

2. 製備含有培養基及無細胞之對照孔。

3. 化合物添加至實驗孔中且培育3-5天。

4. 培養盤歷時約30分鐘平衡至室溫。

5. 添加體積等於每一孔中存在之細胞培養基體積的CellTiter-Glo試劑。

6. 內含物在迴轉式震盪器上混合2分鐘以誘發細胞溶解。

7. 培養盤在室溫下培育10分鐘，以穩定發光信號。

8. 記錄發光且在圖中以RLU =相對發光單位形式報導。

雖然為達成瞭解清晰之目的，已藉由例示及實例相當詳細地描述前述發明，但描述及實例不應視為限制本發明之範疇。因此，可認為所有適合之修改及同等物在如隨後申請專利範圍所界定之本發明範疇內。本文中引用之所有專利及科學文獻的揭示內容均以全文引用的方式明確併入本文中。

【符號說明】

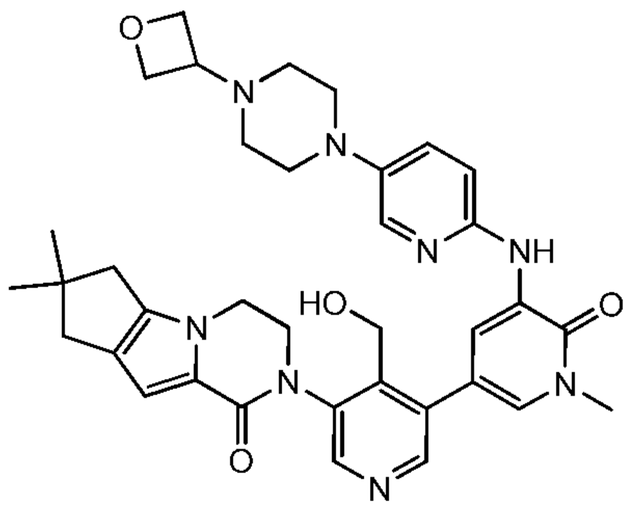
無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

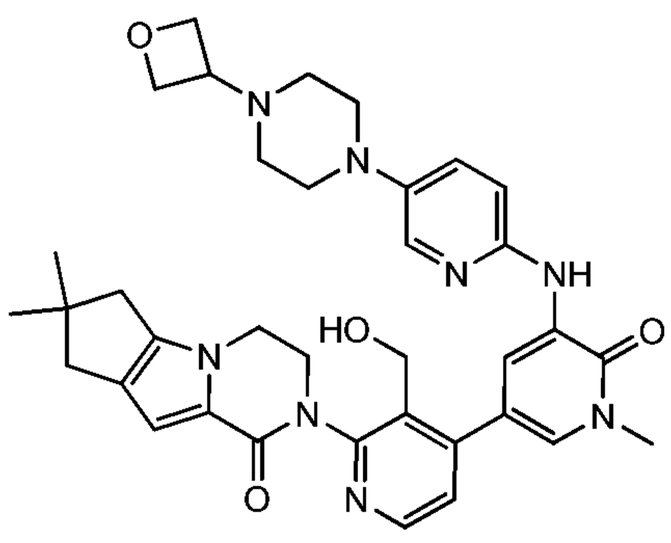
一種化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備治療選自以下疾病或病症的藥劑：免疫病症、癌症、病毒感染、發炎、代謝/內分泌功能病症及由布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase)介導之神經病症，其中該化合物係選自由以下組成之群：

2-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



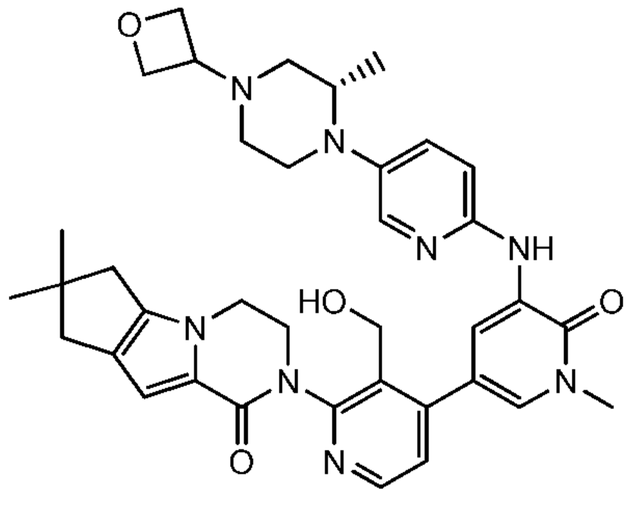
;

2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



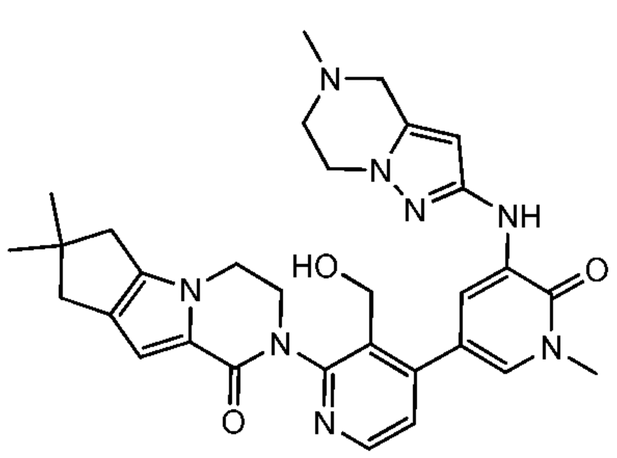
;

2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



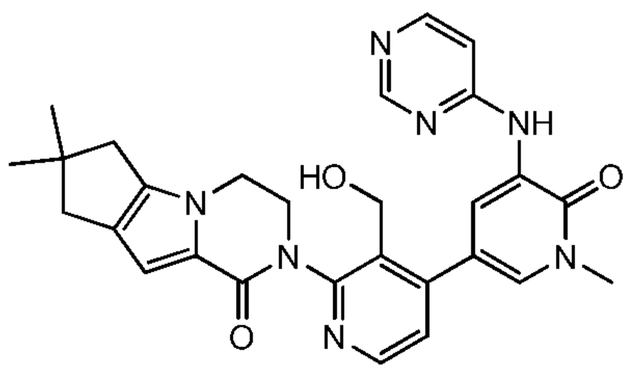
;

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



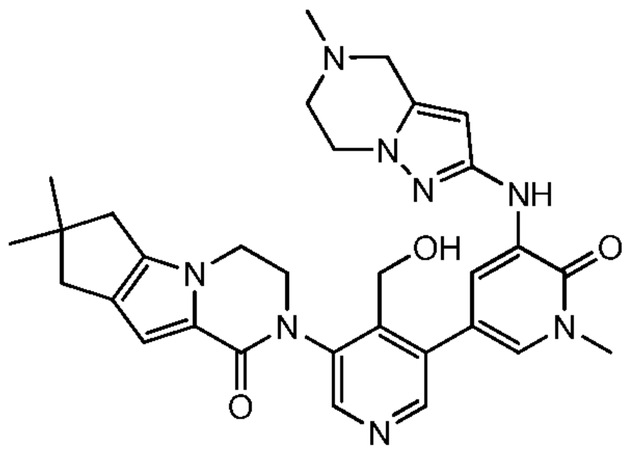
;

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



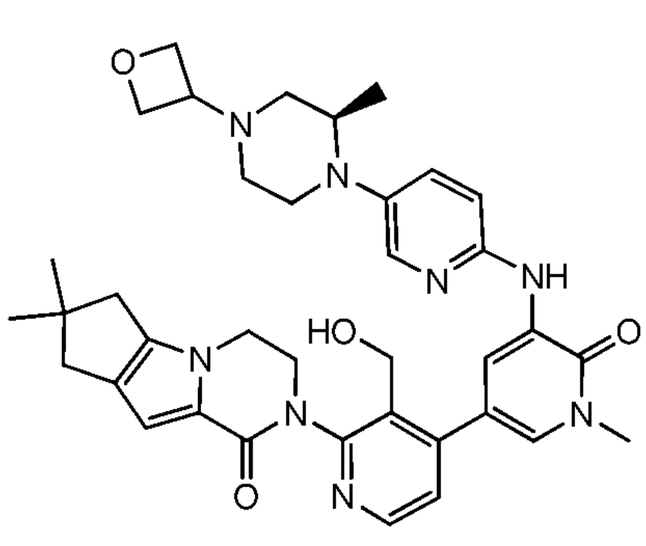
;

2-[4-羥基甲基-1'-甲基-5'-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



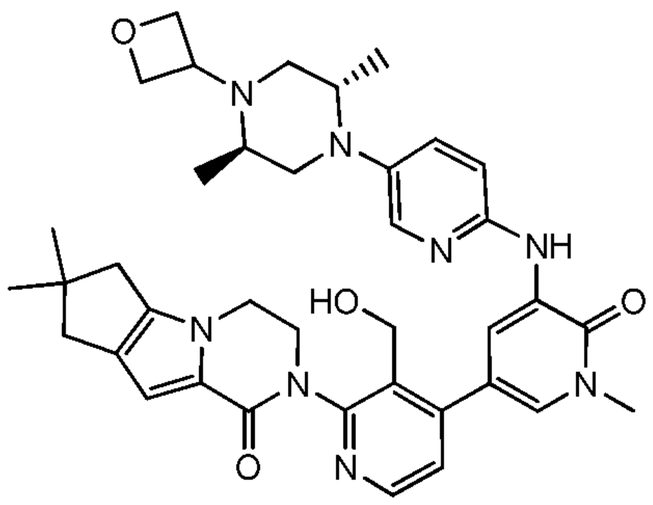
;

2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



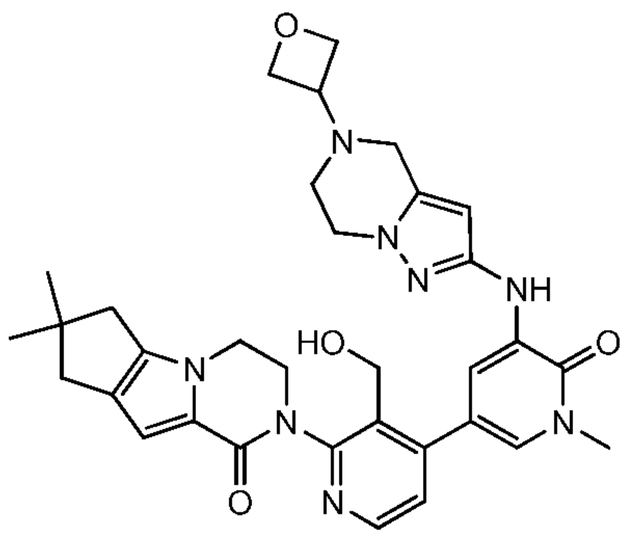
;

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



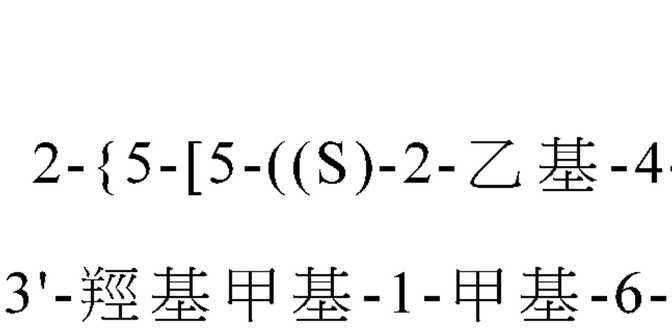
;

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-氧雜環丁烷-3-基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



;

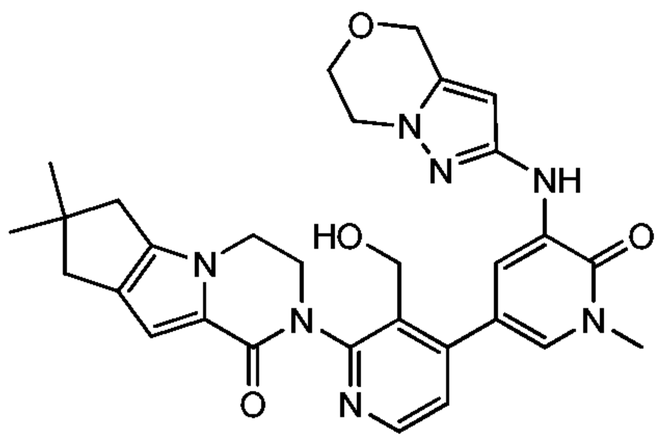
2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



;

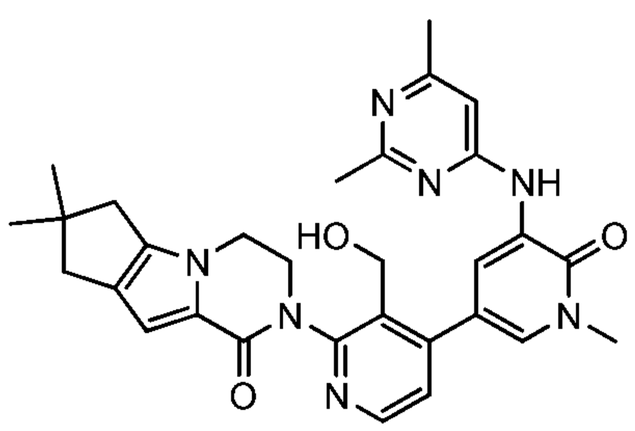
2-[5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-3'-羥基甲基

-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



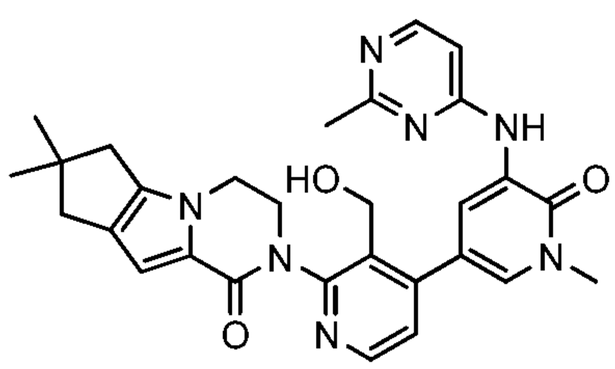
；

2-[5-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



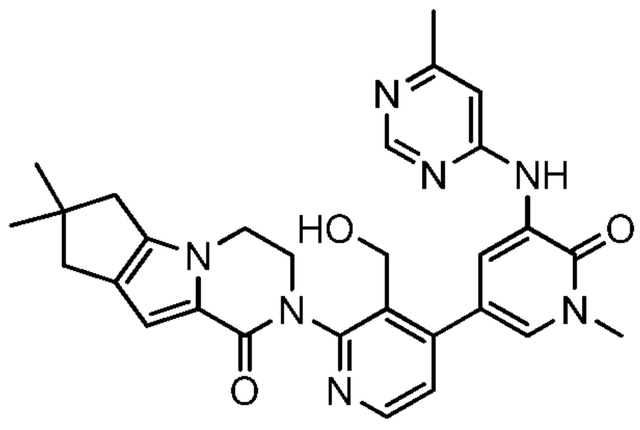
；

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(2-甲基-嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



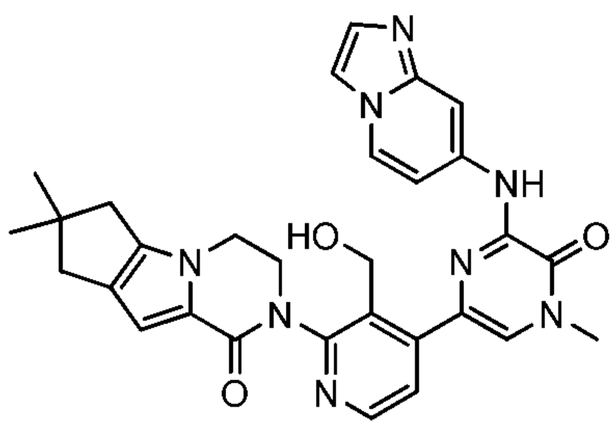
；

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(6-甲基-嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



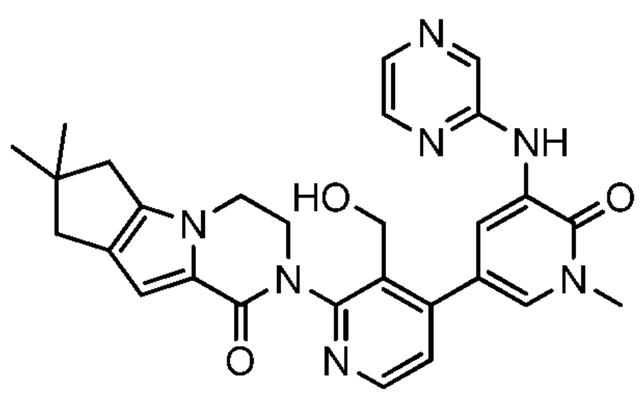
；

2-{3-羥基甲基-4-[6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



；及

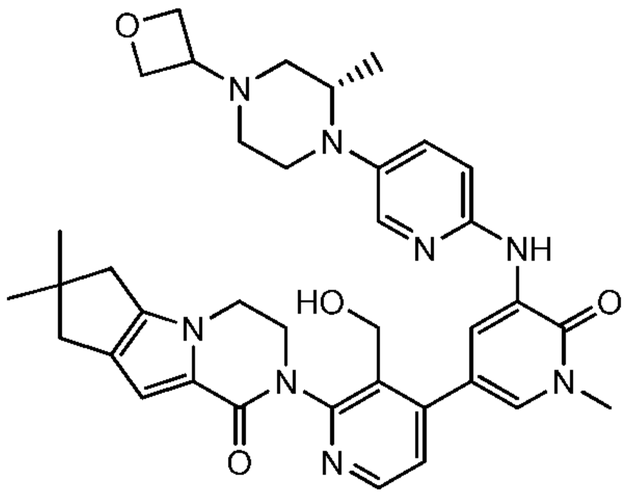
2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該化合物為2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中該疾病或病症係選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡（SLE）、蕁麻疹及多發性硬化。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中該疾病係類風濕性關節炎。

【第5項】

如請求項1或2之用途，其中該疾病係全身性紅斑狼瘡（SLE）。

【第6項】

如請求項1或2之用途，其中該疾病係蕁麻疹。

【第7項】

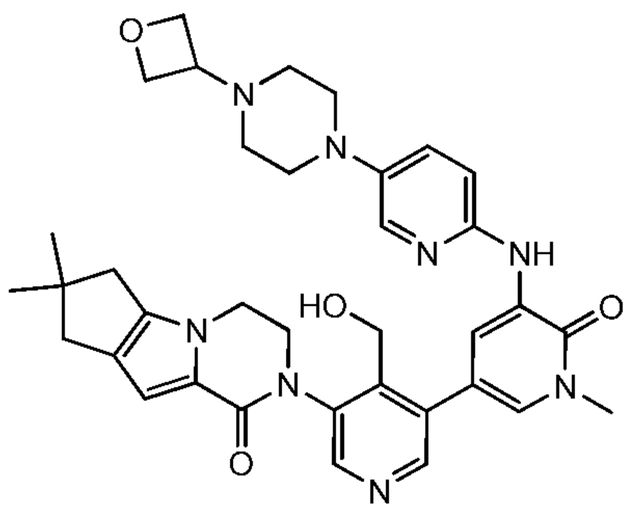
如請求項1或2之用途，其中該疾病係多發性硬化。

【第8項】

一種化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備治療心血管疾病的藥劑，其中該化合物係選自由以下組成之群：

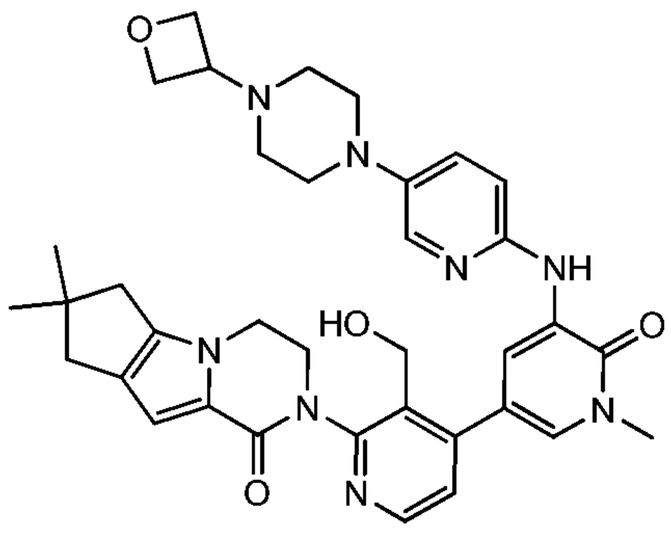
2-{4-羥基甲基-1'-甲基-5'-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有

下式：



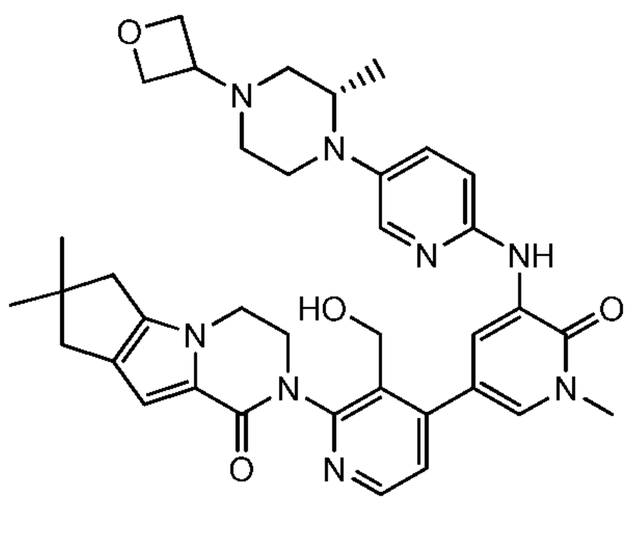
；

2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



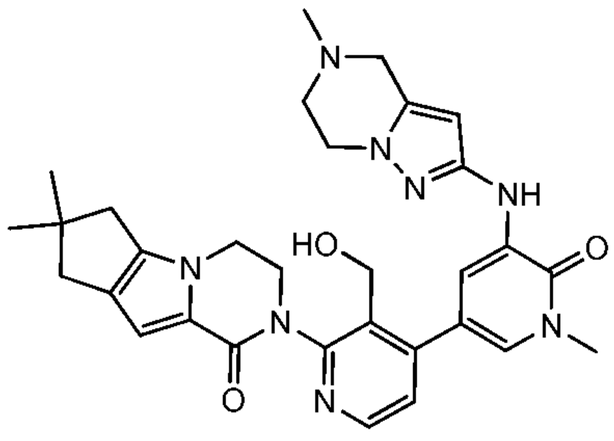
；

2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



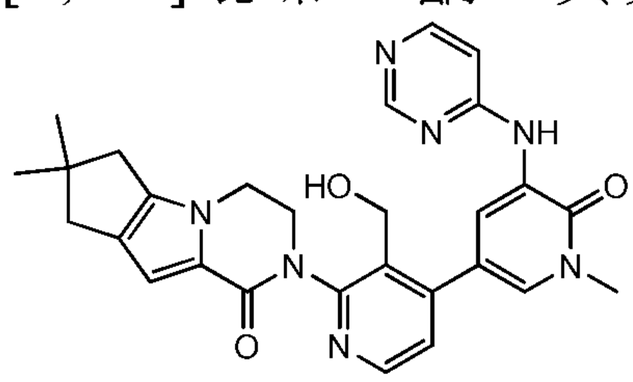
.

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



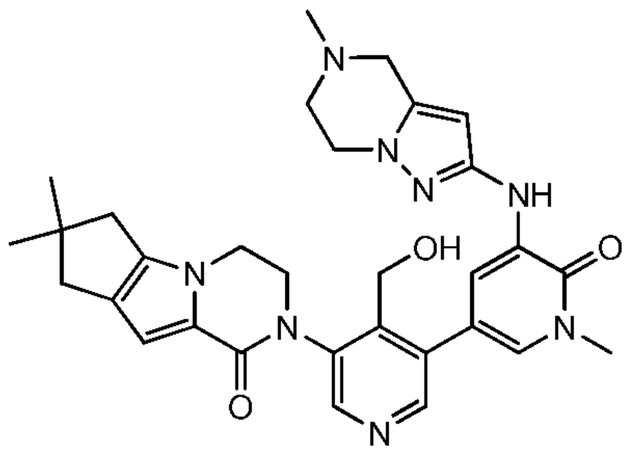
;

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(嘧啶-4-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



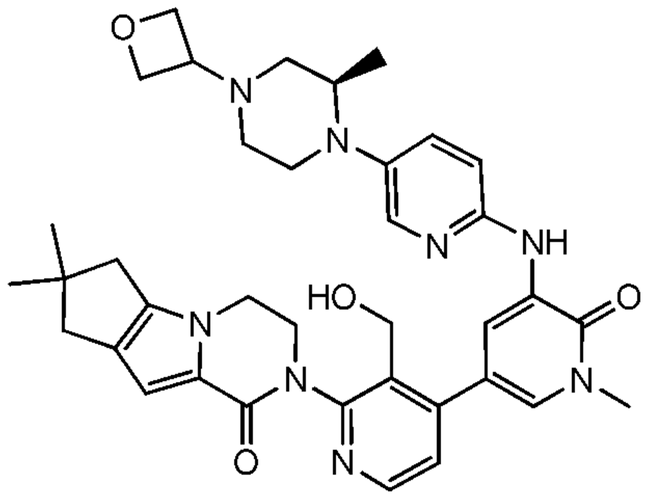
;

2-[4-羥基甲基-1'-甲基-5'-(5-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6'-側氧基-1',6'-二氫-[3,3']聯吡啶-5-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：

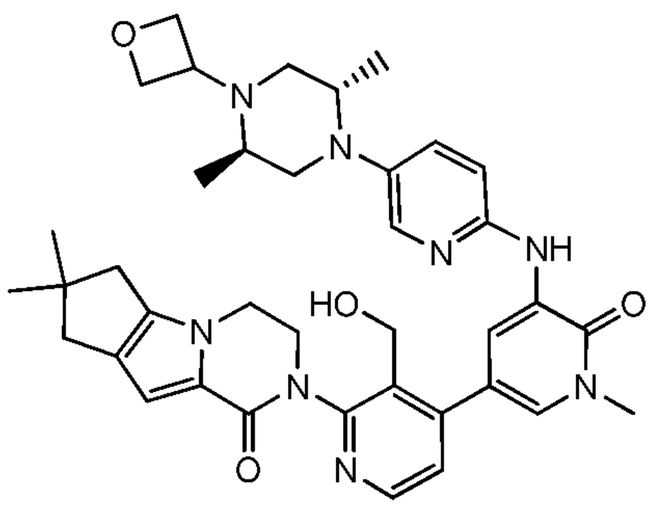


;

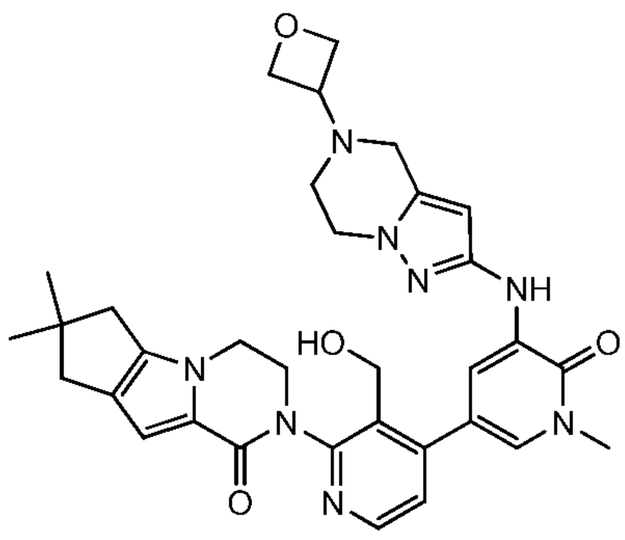
2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-[5-((R)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：


;

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：

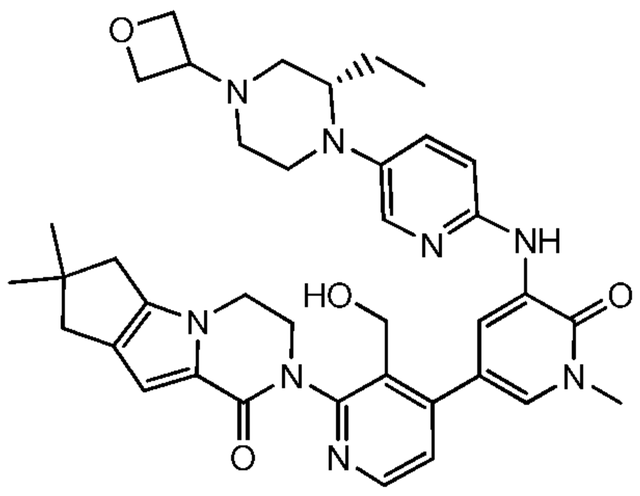

;

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(5-氧雜環丁烷-3-基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：


;

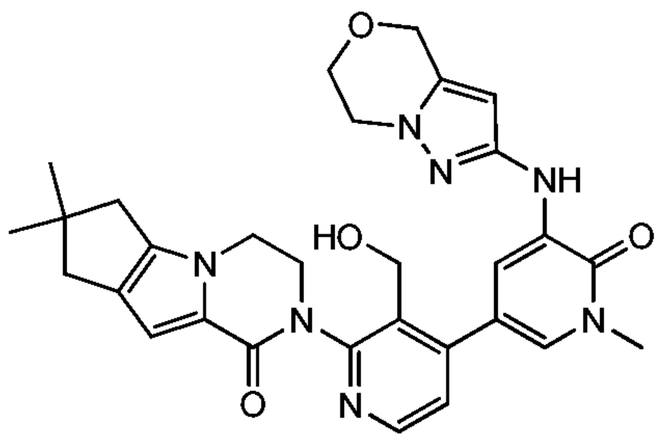
2-{5-[5-((S)-2-乙基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其

具有下式：



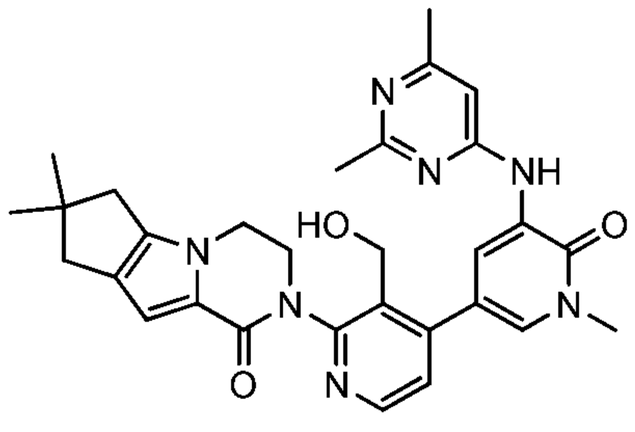
；

2-[5-(6,7-二氫-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



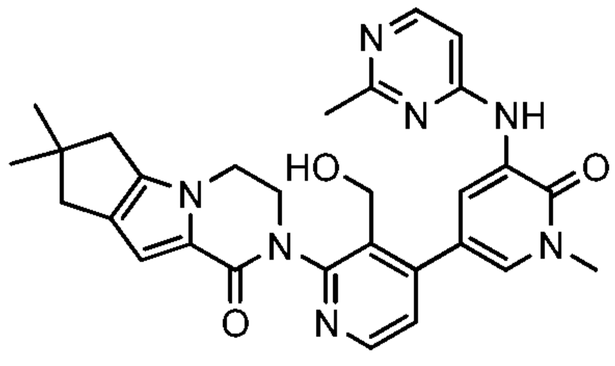
；

2-[5-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基胺基)-3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



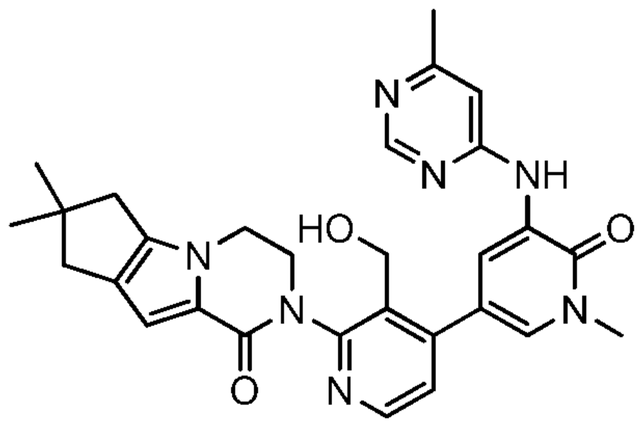
；

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(2-甲基-嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



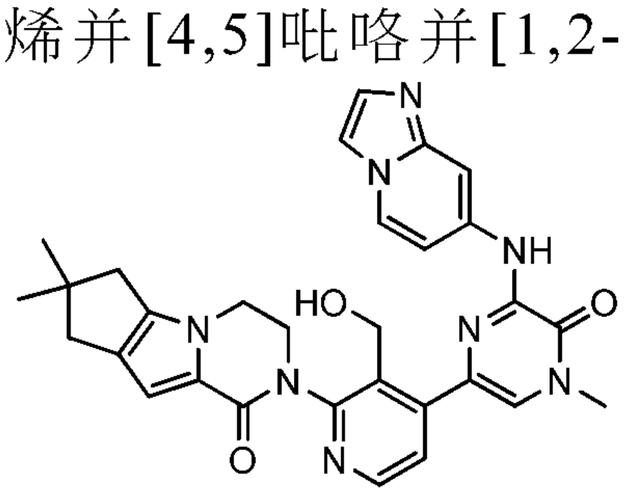
；

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-5-(6-甲基-嘧啶-4-基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



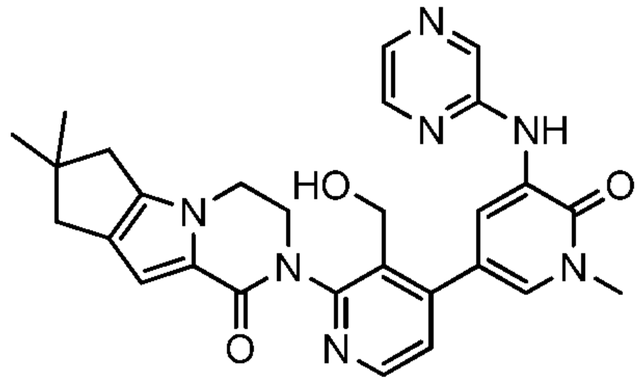
；

2-{3-羥基甲基-4-[6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-4-甲基-5-側氧基-4,5-二氫-吡嗪-2-基]-吡啶-2-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：



；及

2-[3'-羥基甲基-1-甲基-6-側氧基-5-(吡嗪-2-基胺基)-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基]-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：

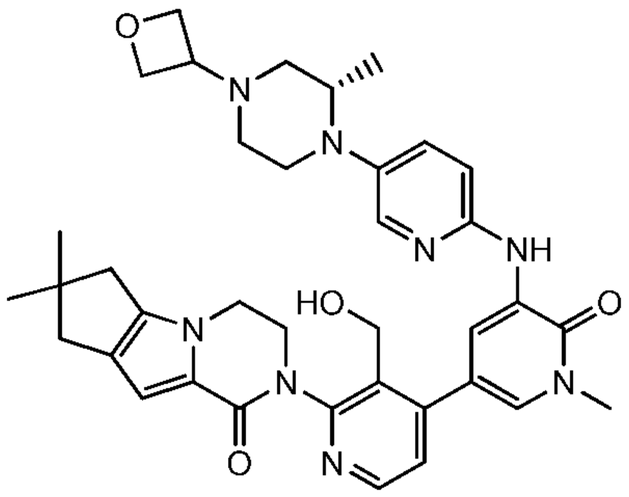


。

【第9項】

如請求項8之用途，其中該化合物為2-{3'-羥基甲基-1-甲基-5-

[5-((S)-2-甲基-4-氧雜環丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基胺基]-6-側氧基-1,6-二氫-[3,4']聯吡啶-2'-基}-7,7-二甲基-3,4,7,8-四氫-2H,6H-環戊二烯并[4,5]吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮，其具有下式：

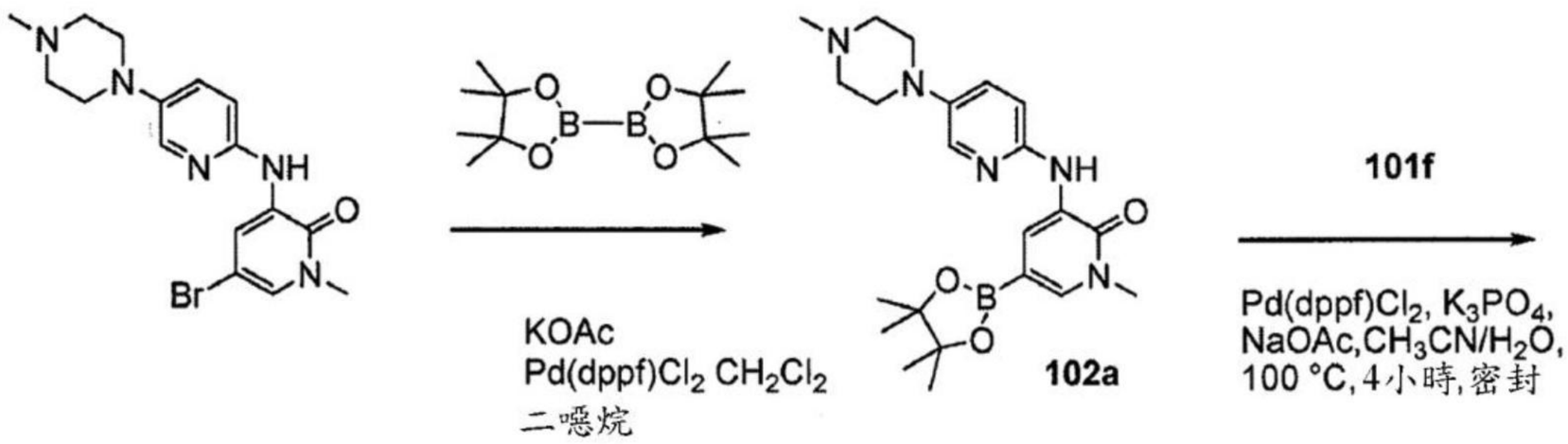


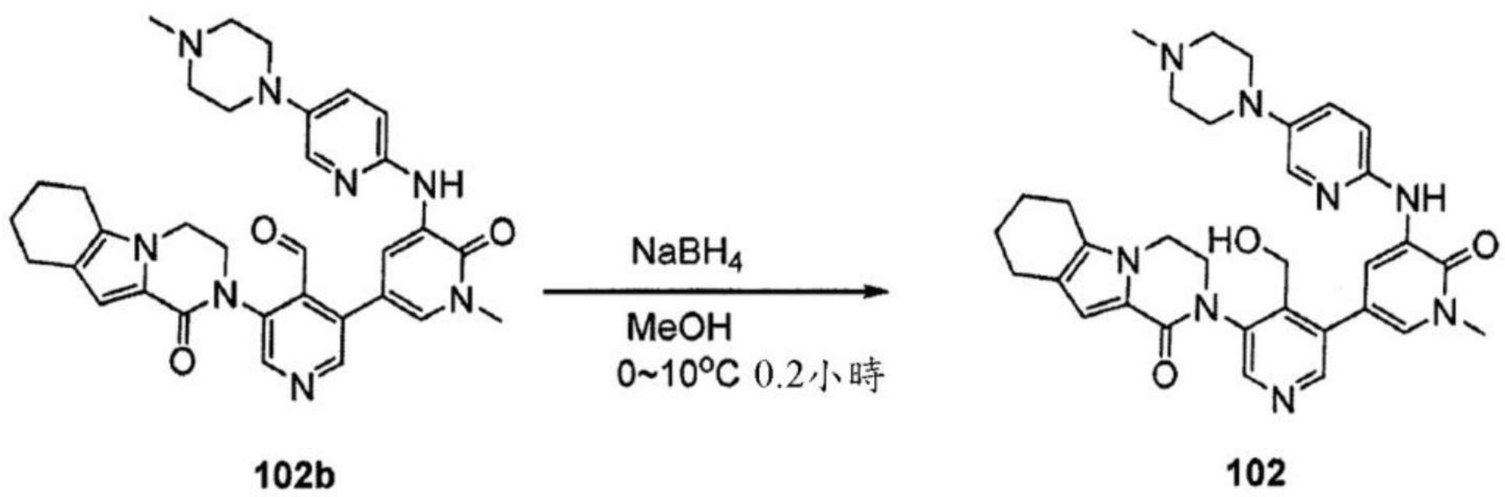
。

【發明圖式】

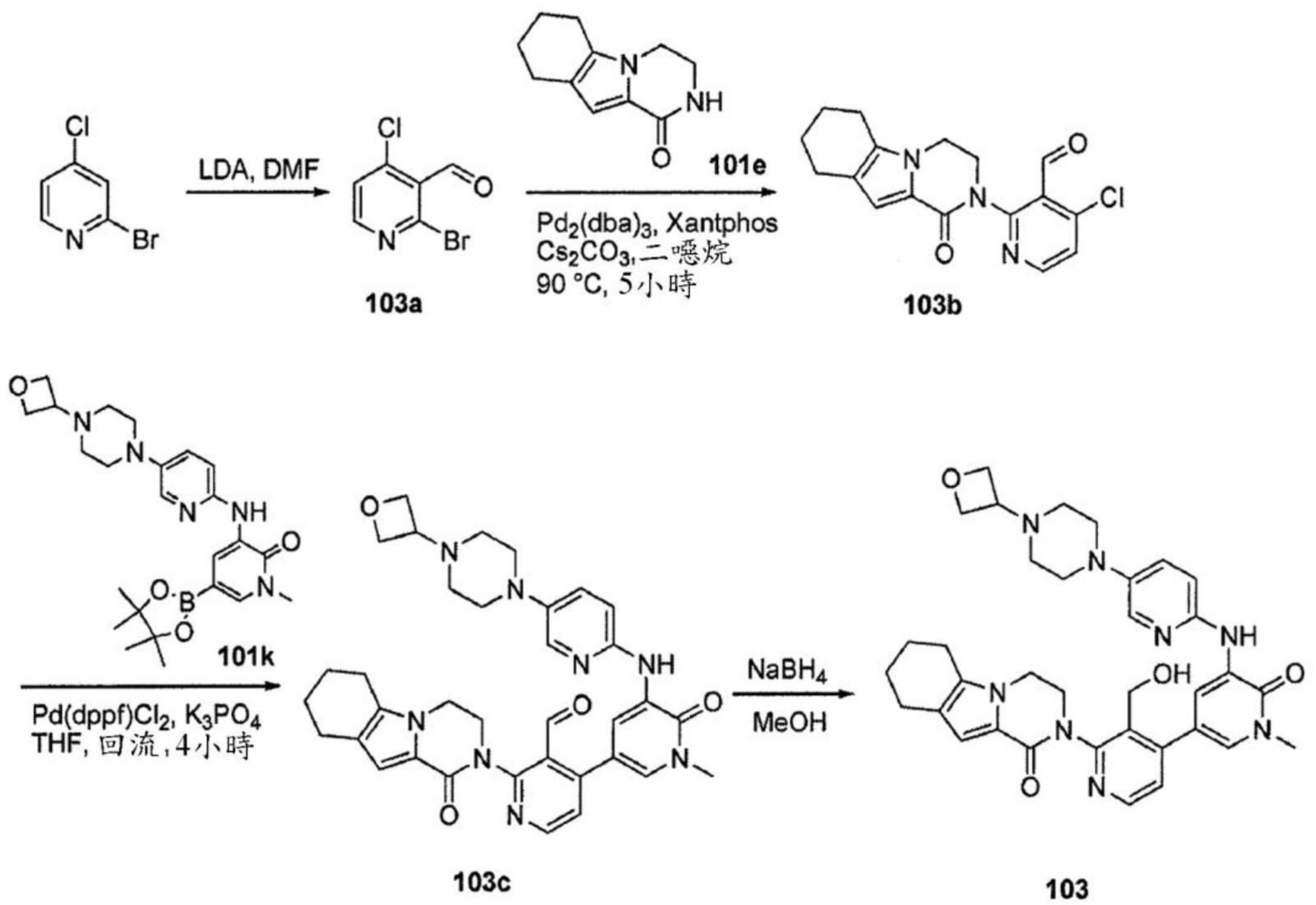
Cl3CCOCl
ClCH2CH2Cl
EtONa, EtOH
BrCH2CN, NaH,
DMF
101a
101b
H2 (50 psi)
Pd/C, HCl
EtOH, EtOAc
101c
101d
101e
Pd2(dba)2, xantphos,
Cs2CO3, 二噁烷,
100 °C, 6小時
101f
K2CO3/DMSO
65 °C, 16小時
101g
Pd/C
EtOH, 室溫, 16小時
101h
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3, 二噁烷,
105 °C, 3小時
101i
HCl/二噁烷
室溫, 5小時;
NaOH, 室溫, 1小時
ZnCl2, NaCNBH3,
MeOH,
50 °C, 5小時
101j
101k
Pin2B2 (2.5當量), Pd2(dba)3 (0.05當量)
X-phos (0.1當量), AcOK (3當量)
二噁烷, 65 °C, 15小時
101l
101f
101k
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc, CH3CN/H2O,
100 °C, 4小時, 密封
NaBH4
MeOH
0~ 10°C
0.2小時
101
101m

【圖1】

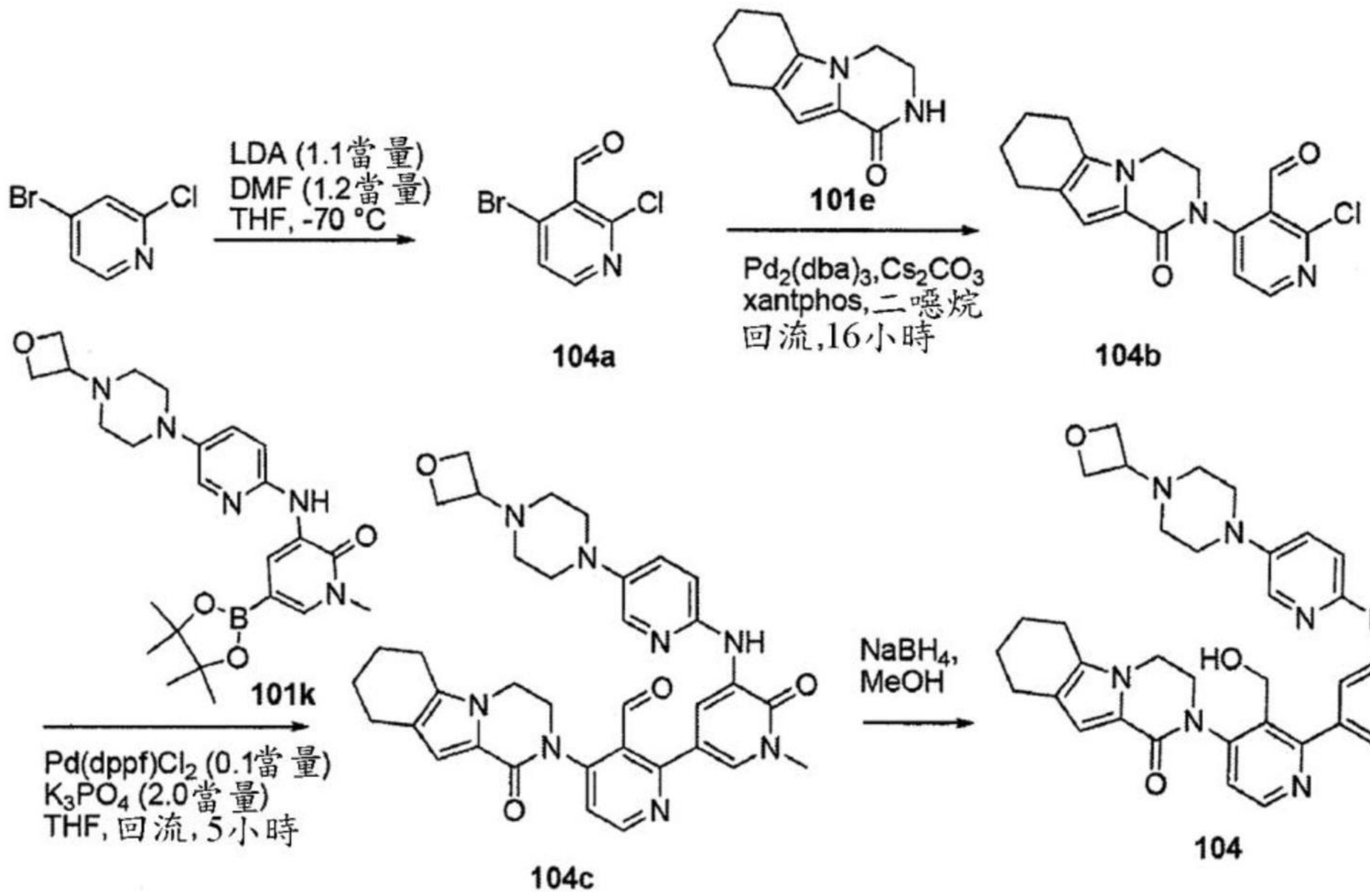

KOAc
Pd(dppf)Cl2 CH2Cl2
二噁烷
102a
101f
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc,CH3CN/H2O,
100 °C, 4小時, 密封


NaBH4
MeOH
0~10°C 0.2小時
102b
102

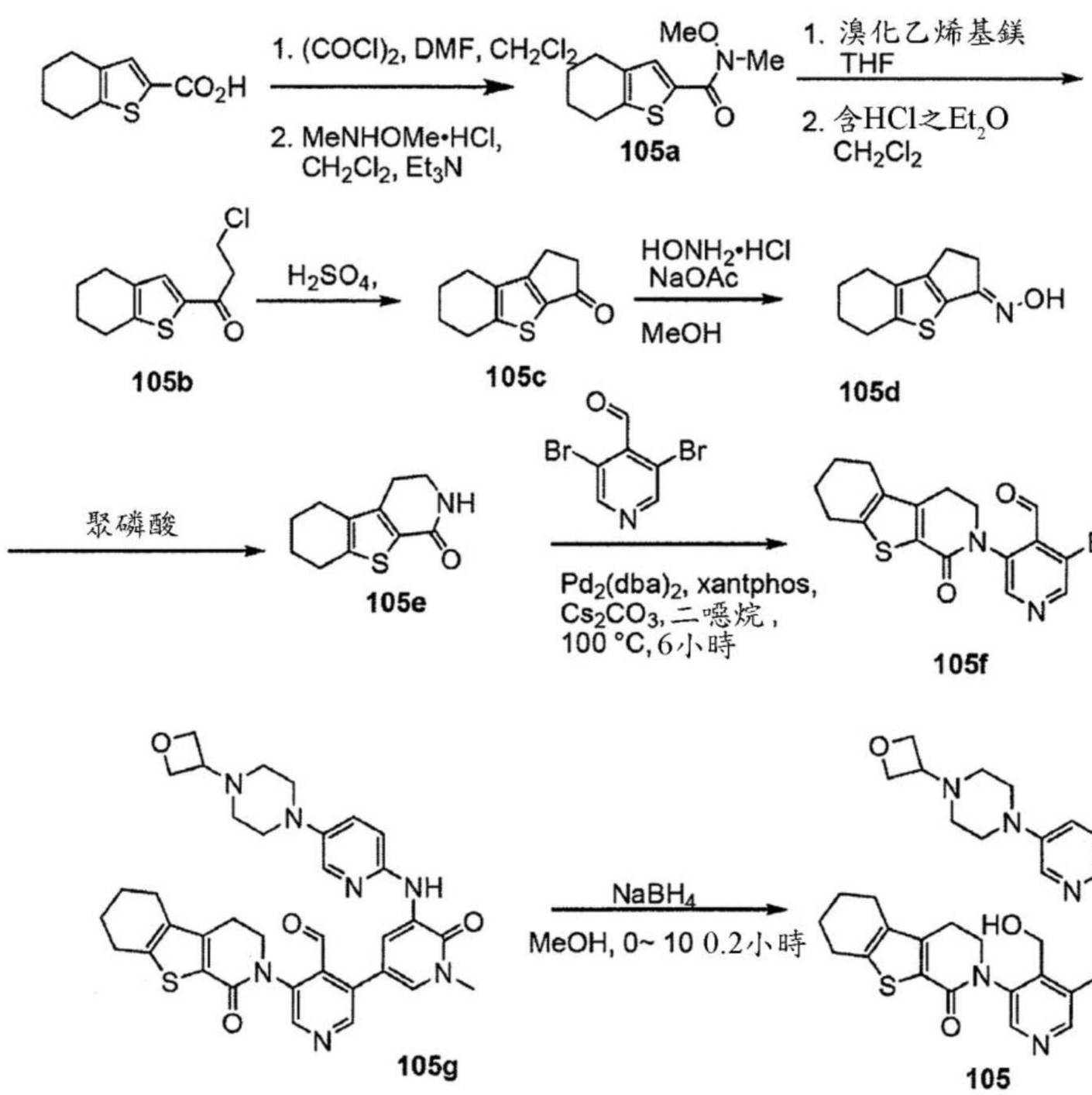
【圖2】


LDA, DMF
101e
Pd2(dba)3, Xantphos
Cs2CO3,二噁烷
90 °C, 5小時
103a
103b
101k
Pd(dppf)Cl2, K3PO4
THF, 回流, 4小時
NaBH4
MeOH
103c
103

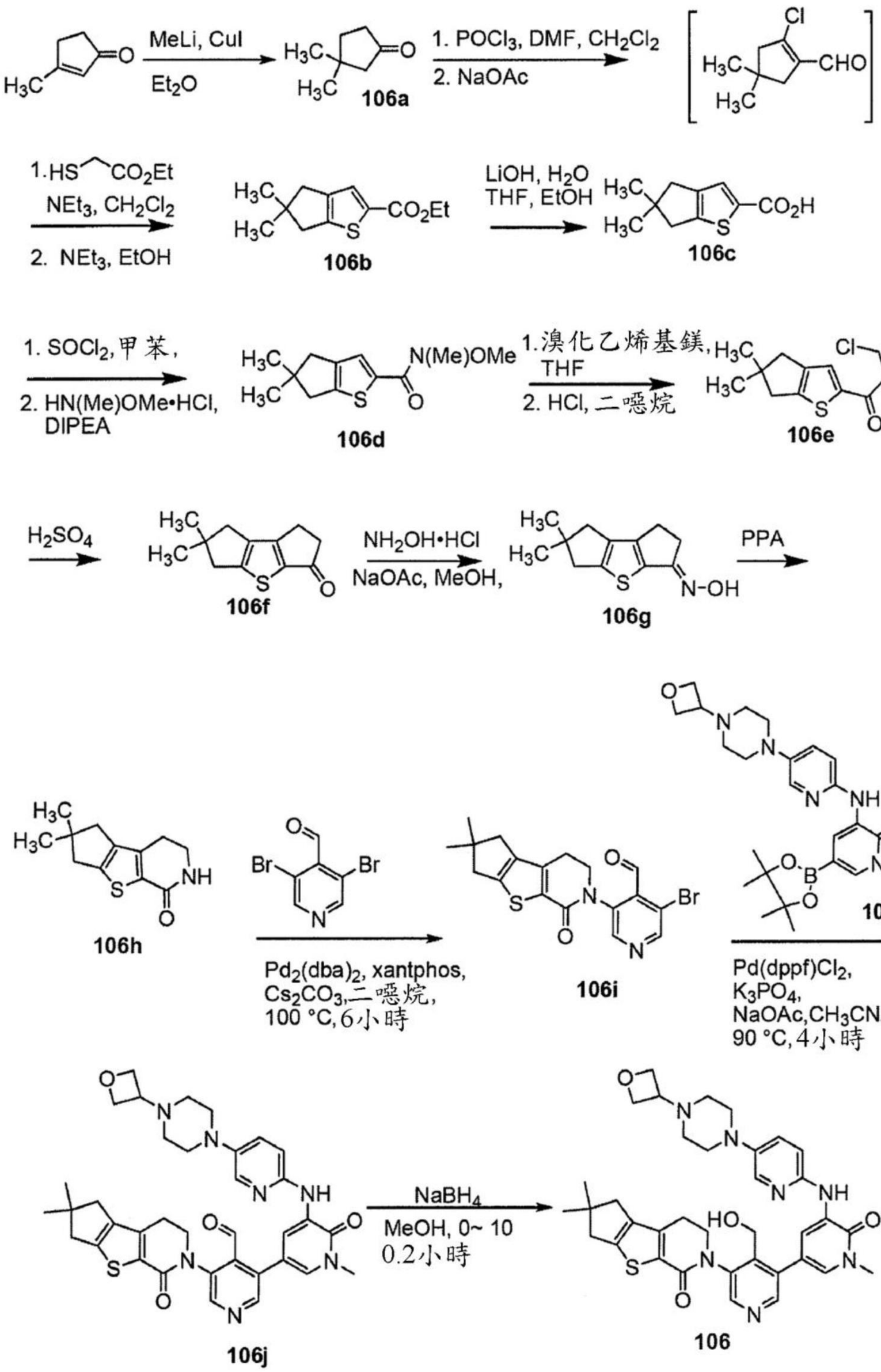
【圖3】


LDA (1.1當量)
DMF (1.2當量)
THF, -70 °C
104a
101e
Pd2(dba)3,Cs2CO3
xantphos,二噁烷
回流,16小時
104b
101k
Pd(dppf)Cl2 (0.1當量)
K3PO4 (2.0當量)
THF,回流,5小時
104c
NaBH4,
MeOH
104

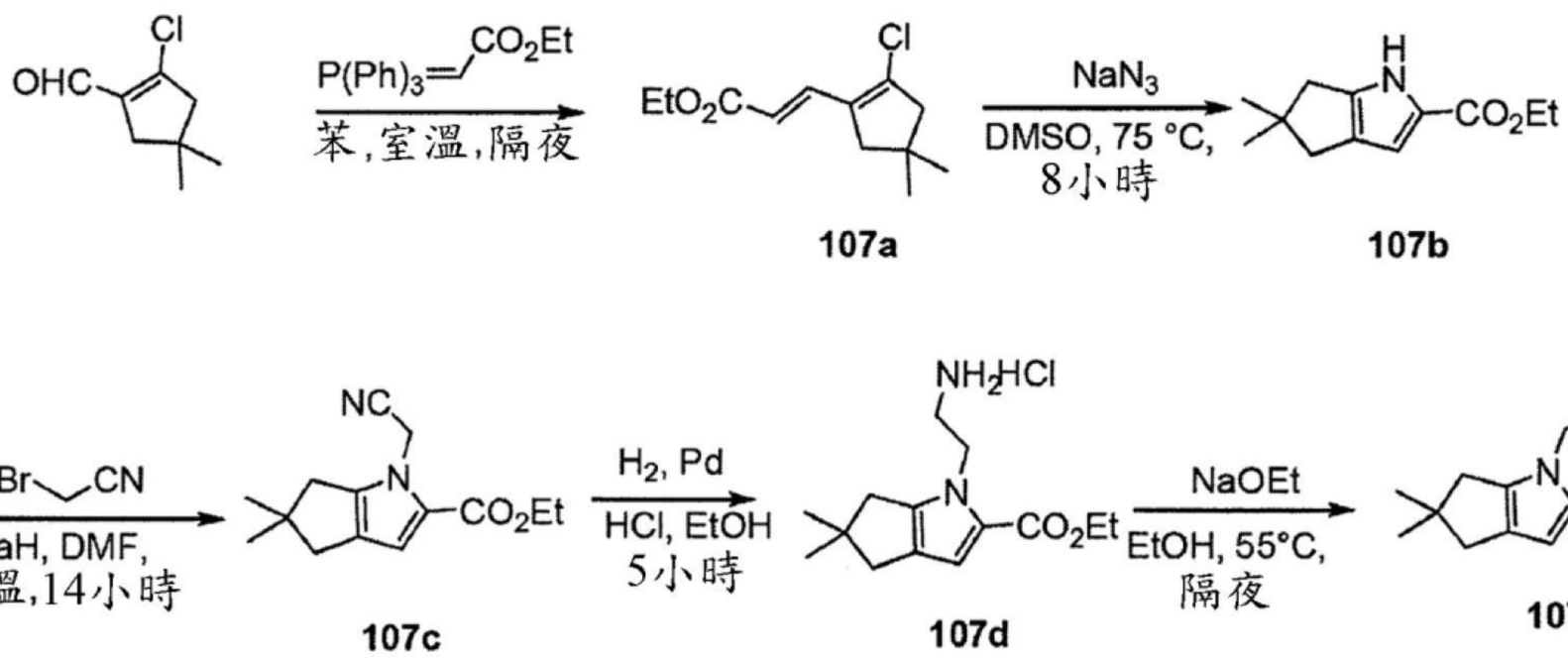
【圖4】


1. (COCl)2, DMF, CH2Cl2
2. MeNHOMe•HCl,
CH2Cl2, Et3N
105a
1. 溴化乙烯基鎂
THF
2. 含HCl之Et2O
CH2Cl2
105b
H2SO4,
105c
HONH2•HCl
NaOAc
MeOH
105d
聚磷酸
105e
Pd2(dba)2, xantphos,
Cs2CO3,二噁烷,
100 °C,6小時
105f
101k
Pd(dppf)Cl2,
K3PO4,
NaOAc,
CH3CN/H2O,
90 °C,4小時
105g
NaBH4
MeOH, 0~ 10 0.2小時
105

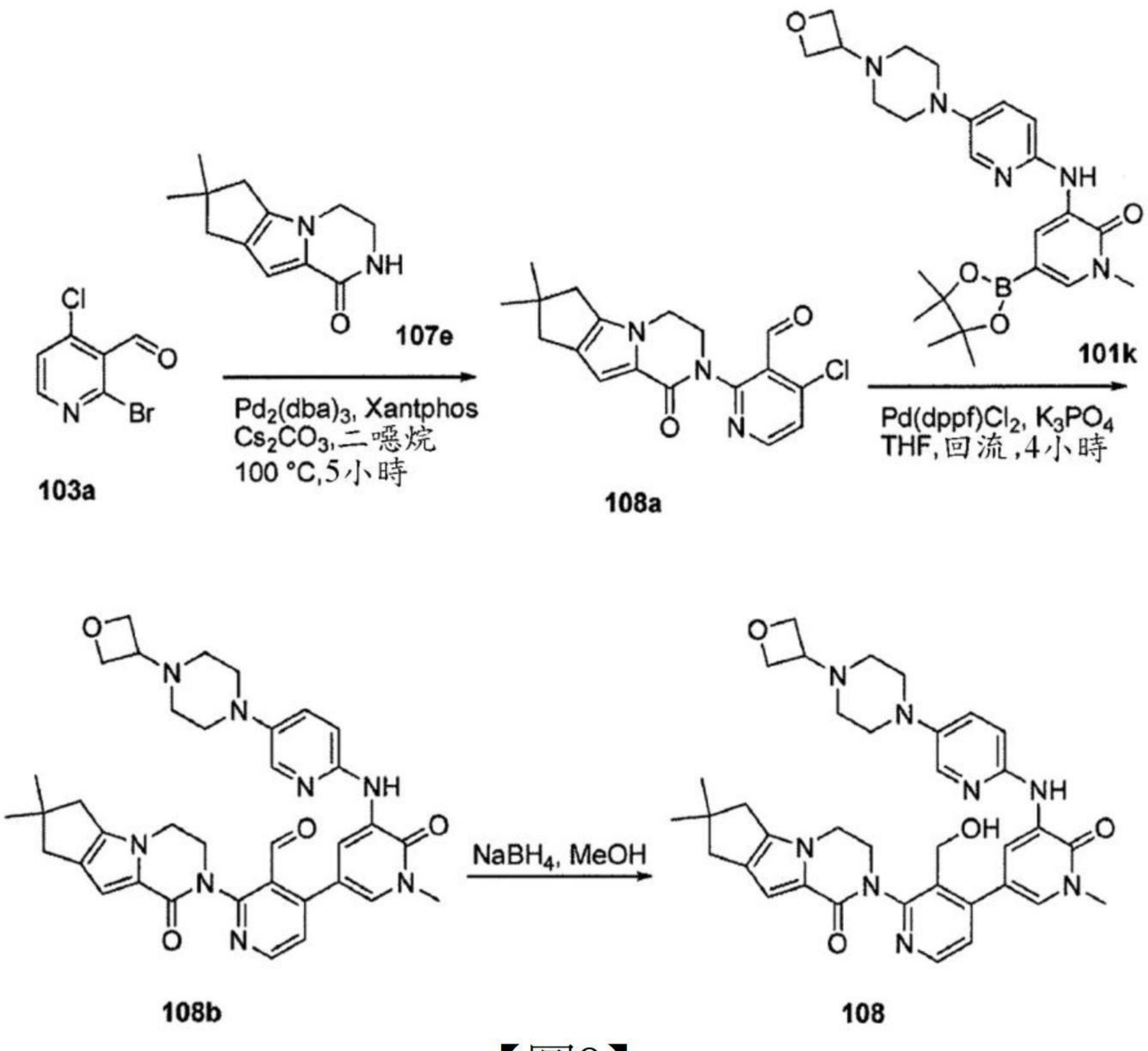
【圖5】


MeLi, CuI
Et2O
106a
1. POCl3, DMF, CH2Cl2
2. NaOAc
Cl
CHO
1. HS CO2Et
NEt3, CH2Cl2
2. NEt3, EtOH
CO2Et
106b
LiOH, H2O
THF, EtOH
CO2H
106c
1. SOCl2, 甲苯,
2. HN(Me)OMe•HCl,
DIPEA
N(Me)OMe
106d
1. 溴化乙烯基鎂, THF
2. HCl, 二噁烷
106e
H2SO4
106f
NH2OH•HCl
NaOAc, MeOH,
N-OH
106g
PPA
106h
Pd2(dba)2, xantphos,
Cs2CO3, 二噁烷,
100 °C, 6小時
106i
101k
Pd(dppf)Cl2,
K3PO4,
NaOAc, CH3CN/H2O
90 °C, 4小時
NaBH4
MeOH, 0~ 10
0.2小時
106j
106

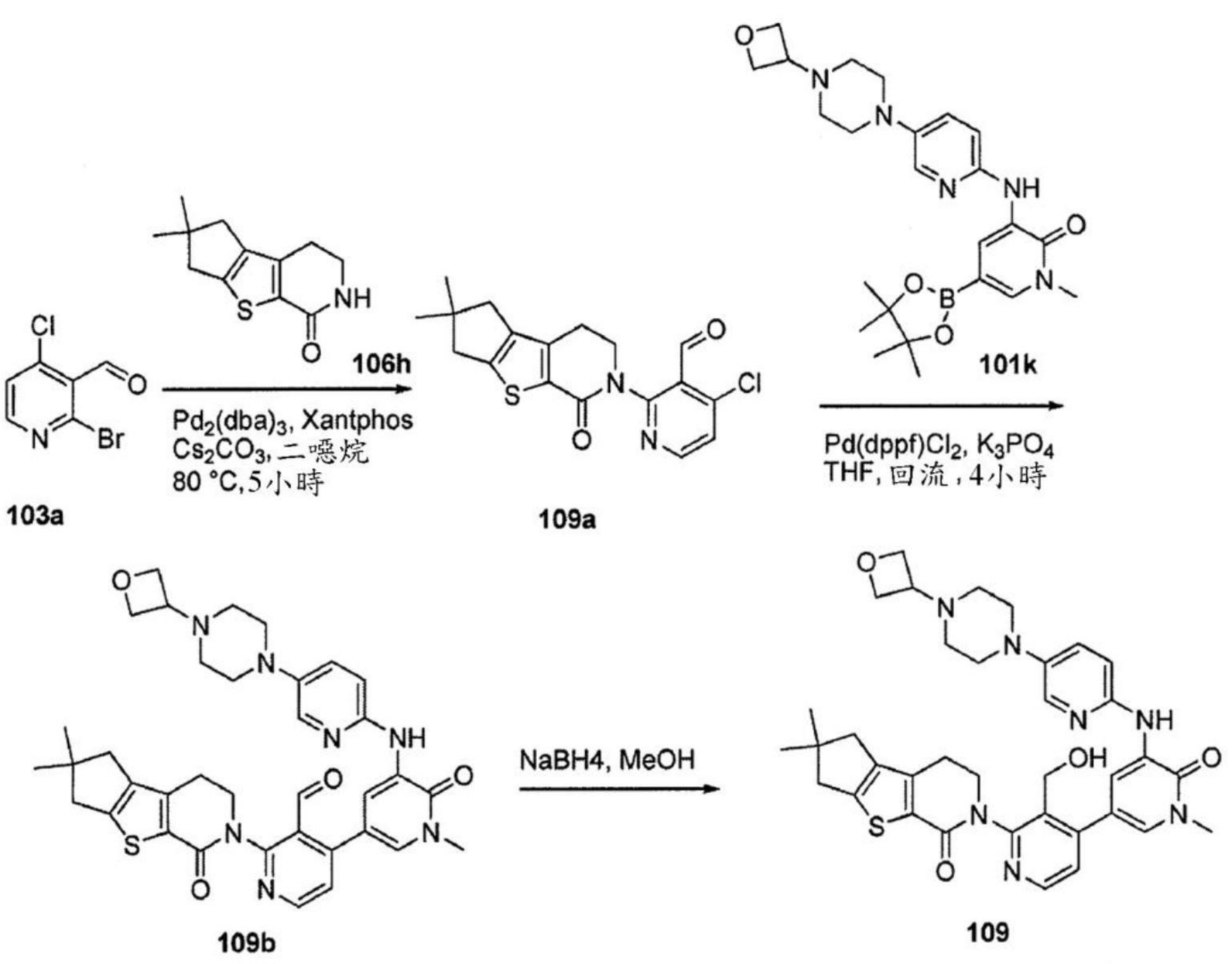
【圖6】


Cl
OHC
P(Ph)3
CO2Et
苯,室溫,隔夜
107a
EtO2C
Cl
NaN3
DMSO, 75 °C,
8小時
107b
H
N
CO2Et
Br
CN
NaH, DMF,
室溫,14小時
NC
N
CO2Et
107c
H2, Pd
HCl, EtOH
5小時
NH2HCl
N
CO2Et
107d
NaOEt
EtOH, 55°C,
隔夜
N
NH
O
107e
O
N
N
N
NH
Br
O
B
O
101k
Pd(dppf)Cl2,
K3PO4,
NaOAc,CH3CN/H2O,
90 °C,4小時
Br
Br
N
107e
Pd2(dba)2, xantphos,
Cs2CO3,二噁烷,
100 °C,6小時
107f
107g
NaBH4
MeOH, 0~ 10
0.2小時
HO
107

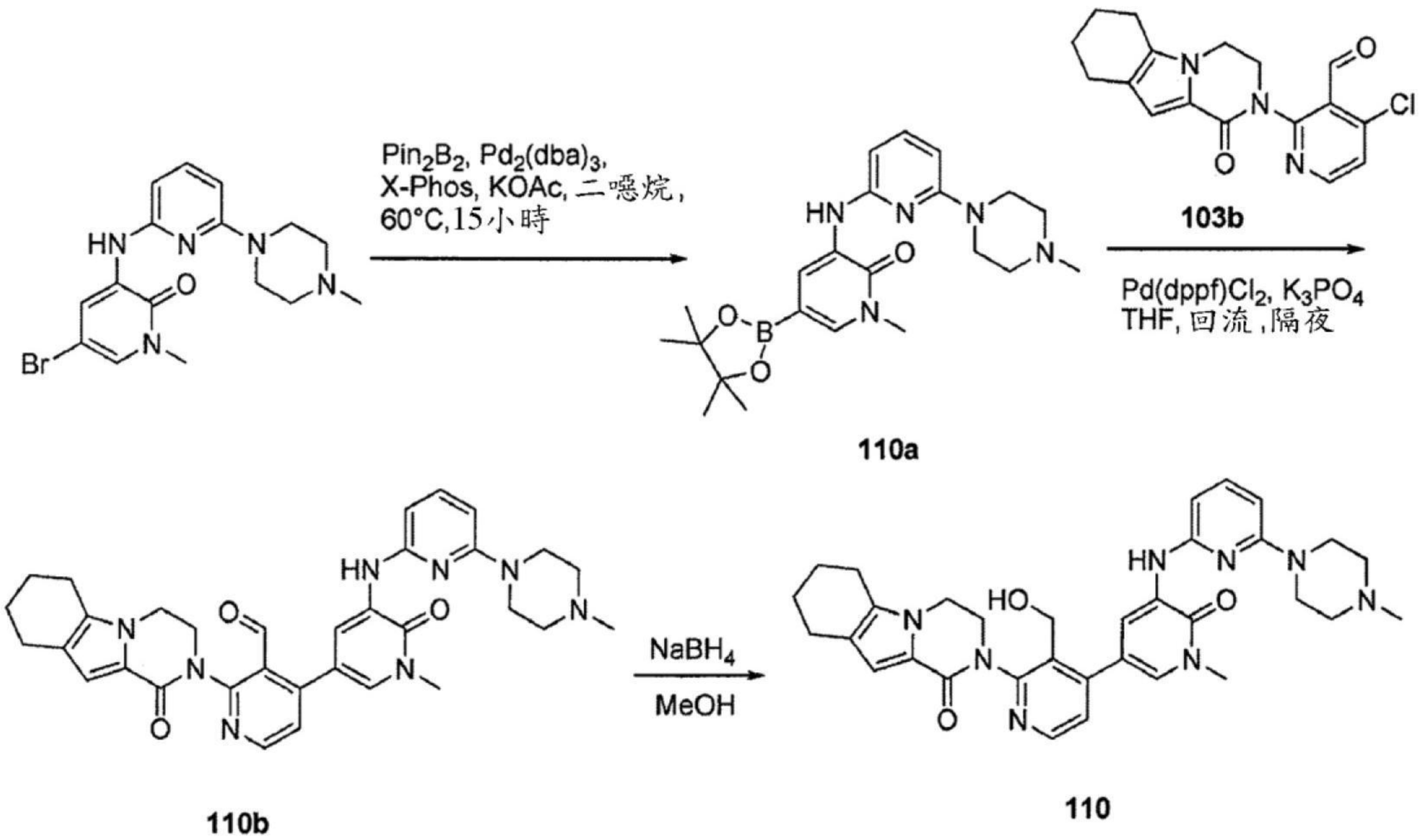
【圖7】


103a
107e
Pd2(dba)3, Xantphos
Cs2CO3,二噁烷
100 °C,5小時
108a
101k
Pd(dppf)Cl2, K3PO4
THF,回流,4小時
108b
NaBH4, MeOH
108

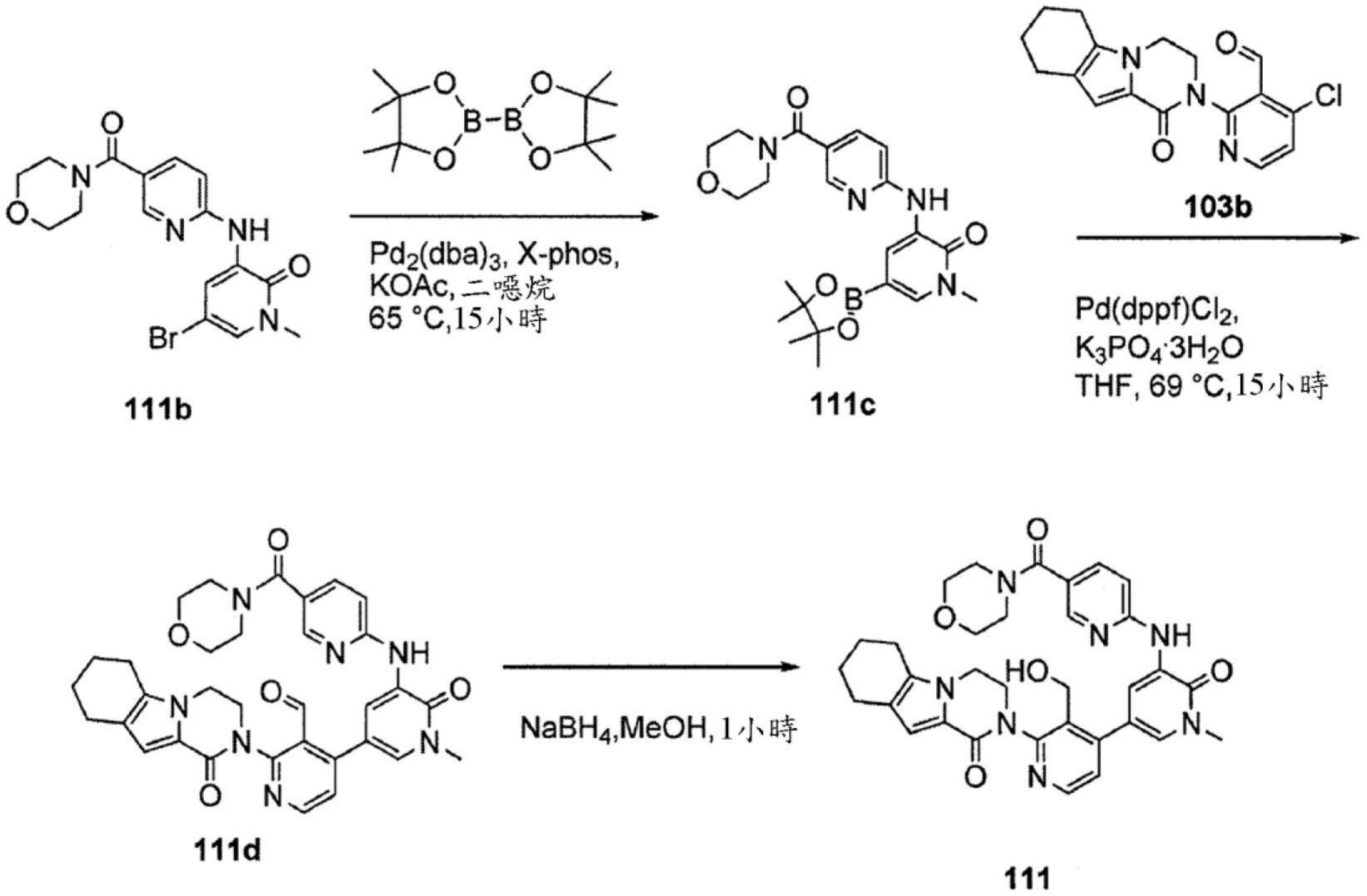
【圖8】


103a
106h
Pd2(dba)3, Xantphos
Cs2CO3,二噁烷
80 °C,5小時
109a
101k
Pd(dppf)Cl2, K3PO4
THF,回流,4小時
109b
NaBH4, MeOH
109

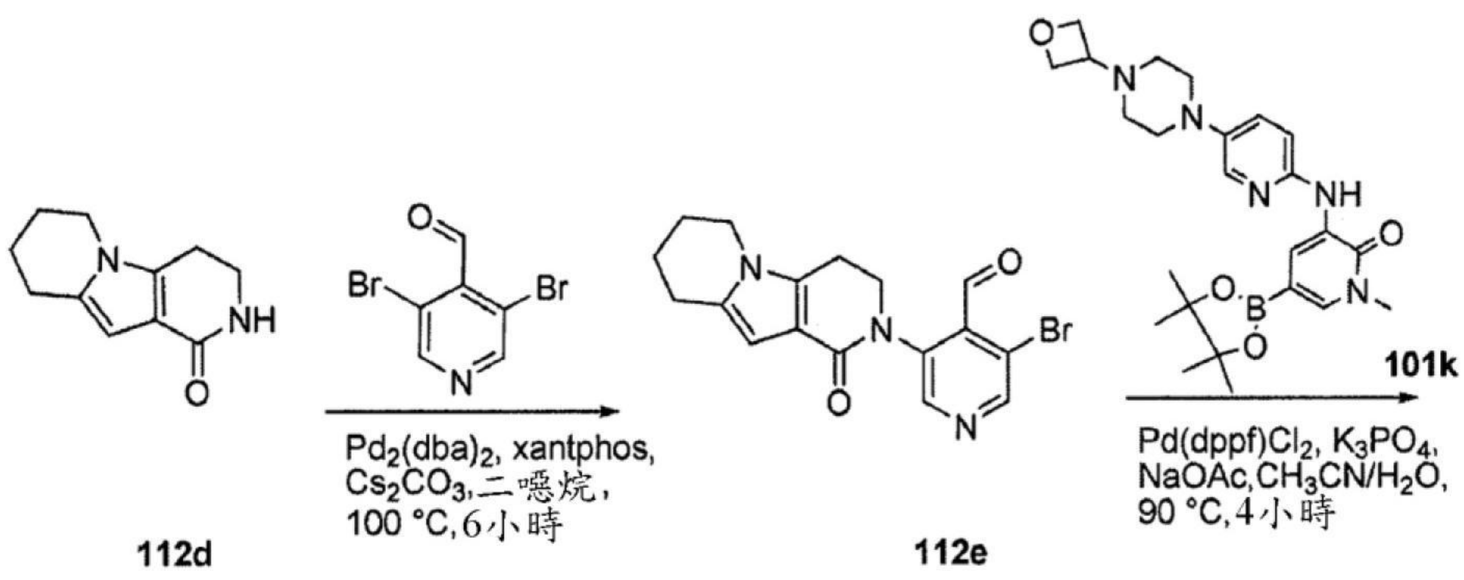
【圖9】

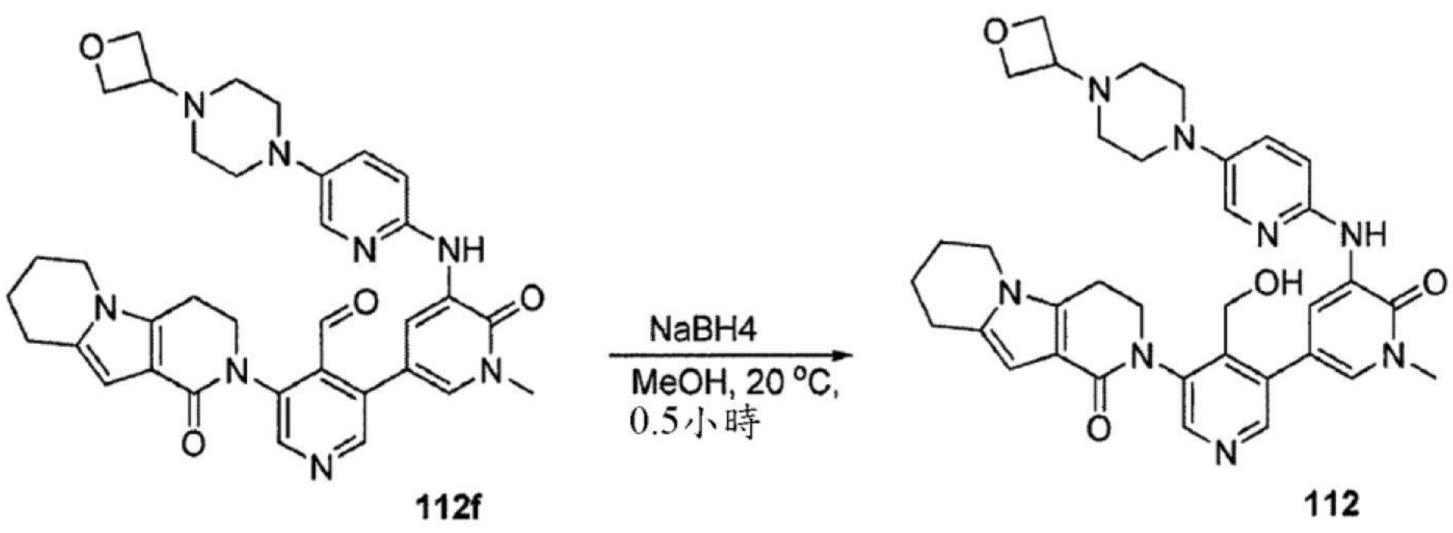

Pin2B2, Pd2(dba)3,
X-Phos, KOAc, 二噁烷,
60°C,15小時
103b
Pd(dppf)Cl2, K3PO4
THF, 回流,隔夜
110a
NaBH4
MeOH
110b
110

【圖10】

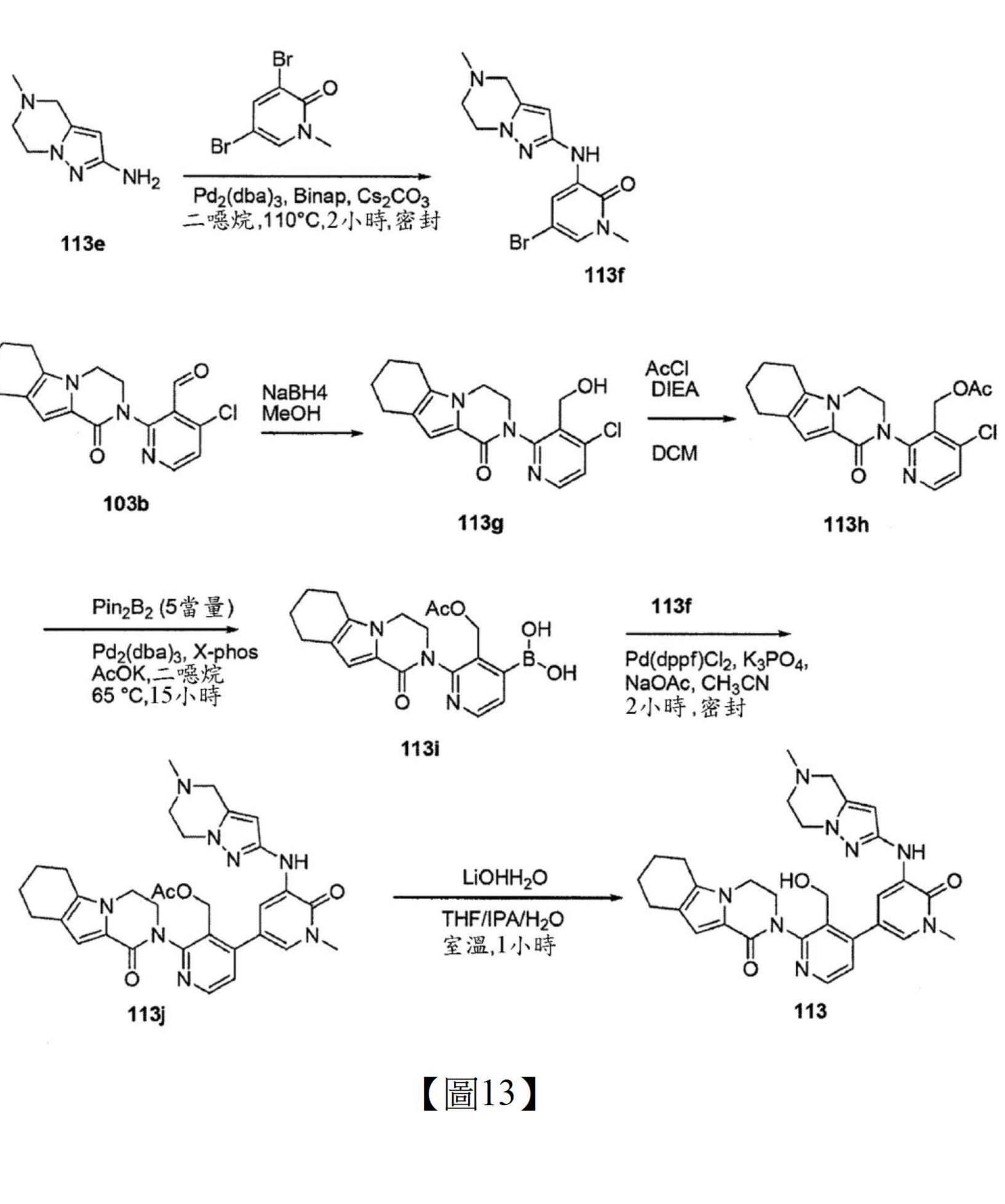

Pd2(dba)3, X-phos,
KOAc, 二噁烷
65 °C,15小時
103b
Pd(dppf)Cl2,
K3PO4·3H2O
THF, 69 °C,15小時
111b
111c
NaBH4,MeOH,1小時
111d
111

【圖11】

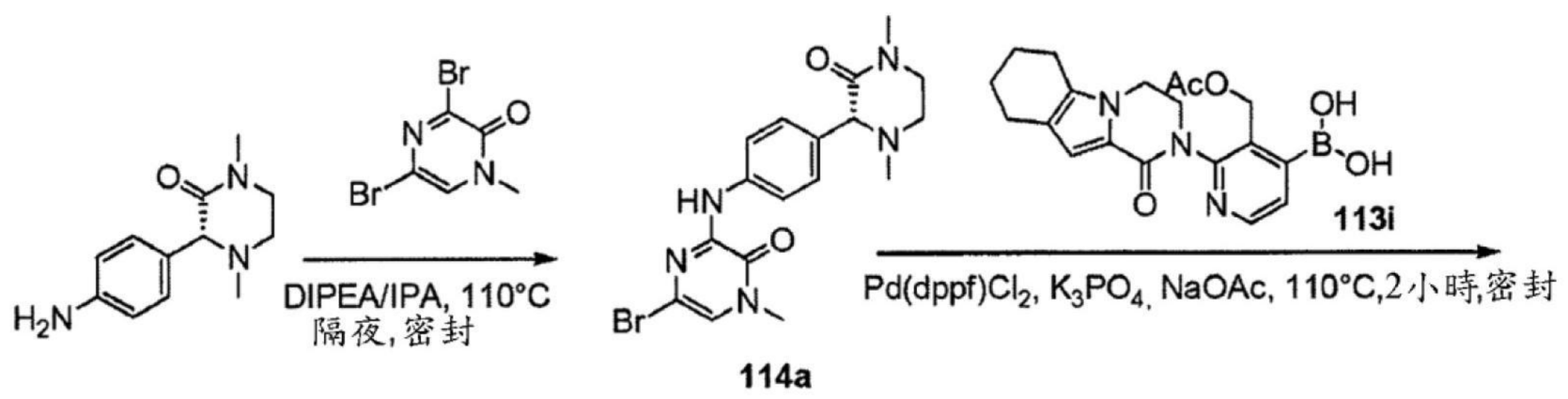

112d
Pd2(dba)2, xantphos,
Cs2CO3,二噁烷,
100 °C,6小時
112e
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc,CH3CN/H2O,
90 °C,4小時
101k

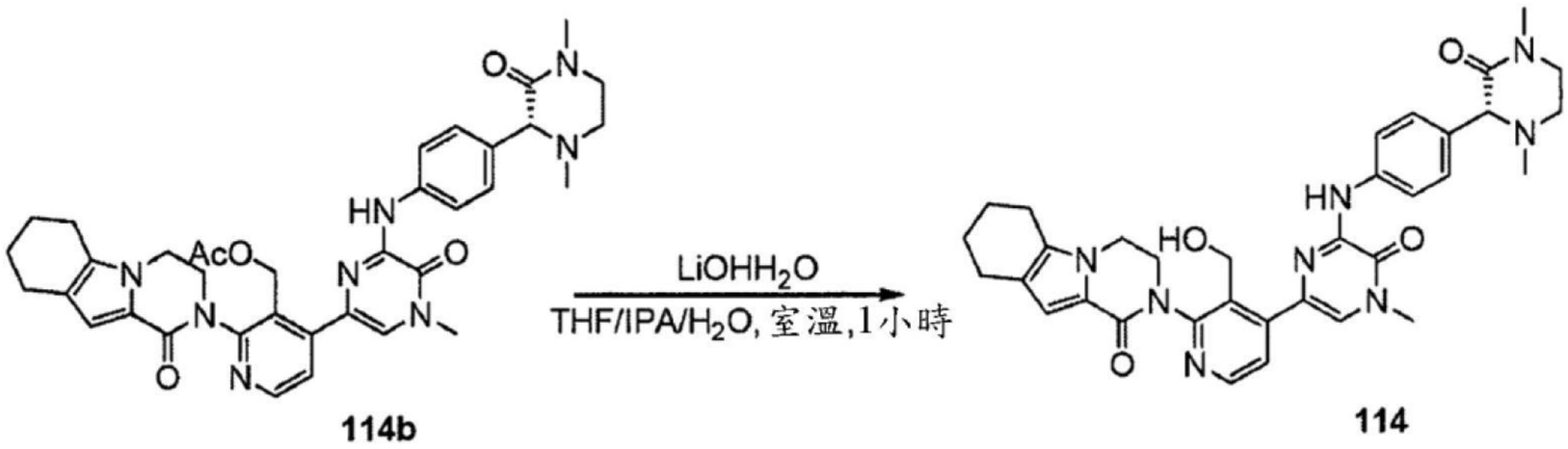

112f
NaBH4
MeOH, 20 °C,
0.5小時
112

【圖12】

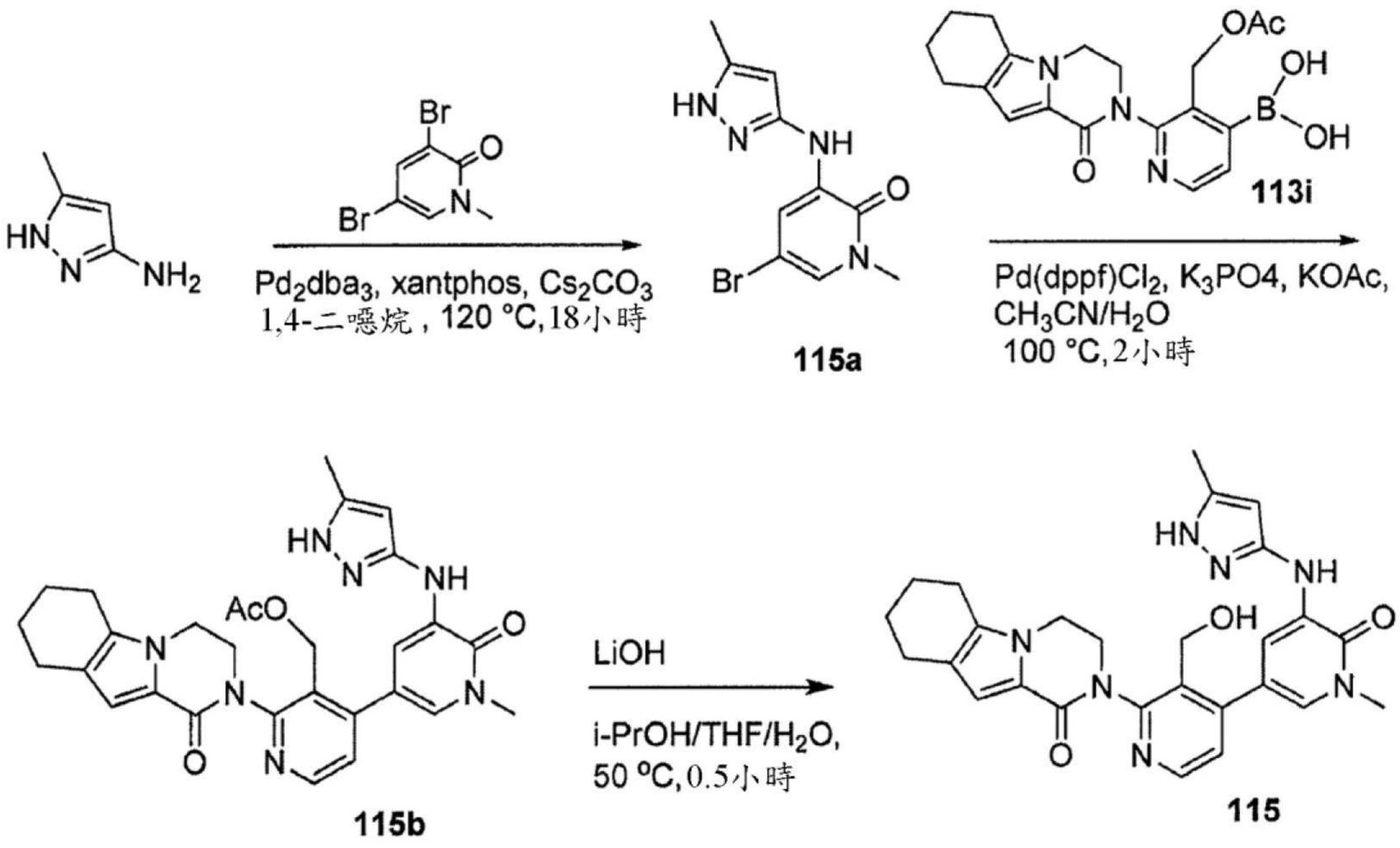

113e
Pd2(dba)3, Binap, Cs2CO3
二噁烷,110°C,2小時,密封
113f
103b
NaBH4
MeOH
113g
AcCl
DIEA
DCM
113h
Pin2B2 (5當量)
Pd2(dba)3, X-phos
AcOK,二噁烷
65 °C,15小時
113i
113f
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc, CH3CN
2小時,密封
113j
LiOHH2O
THF/IPA/H2O
室溫,1小時
113

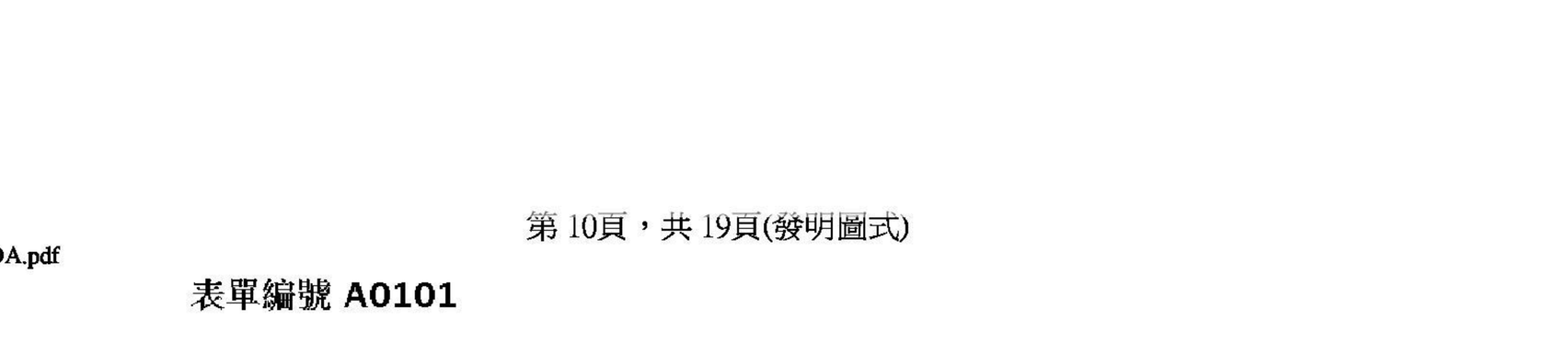
【圖13】


DIPEA/IPA, 110°C
隔夜,密封
Pd(dppf)Cl2, K3PO4, NaOAc, 110°C,2小時,密封
113i
114a

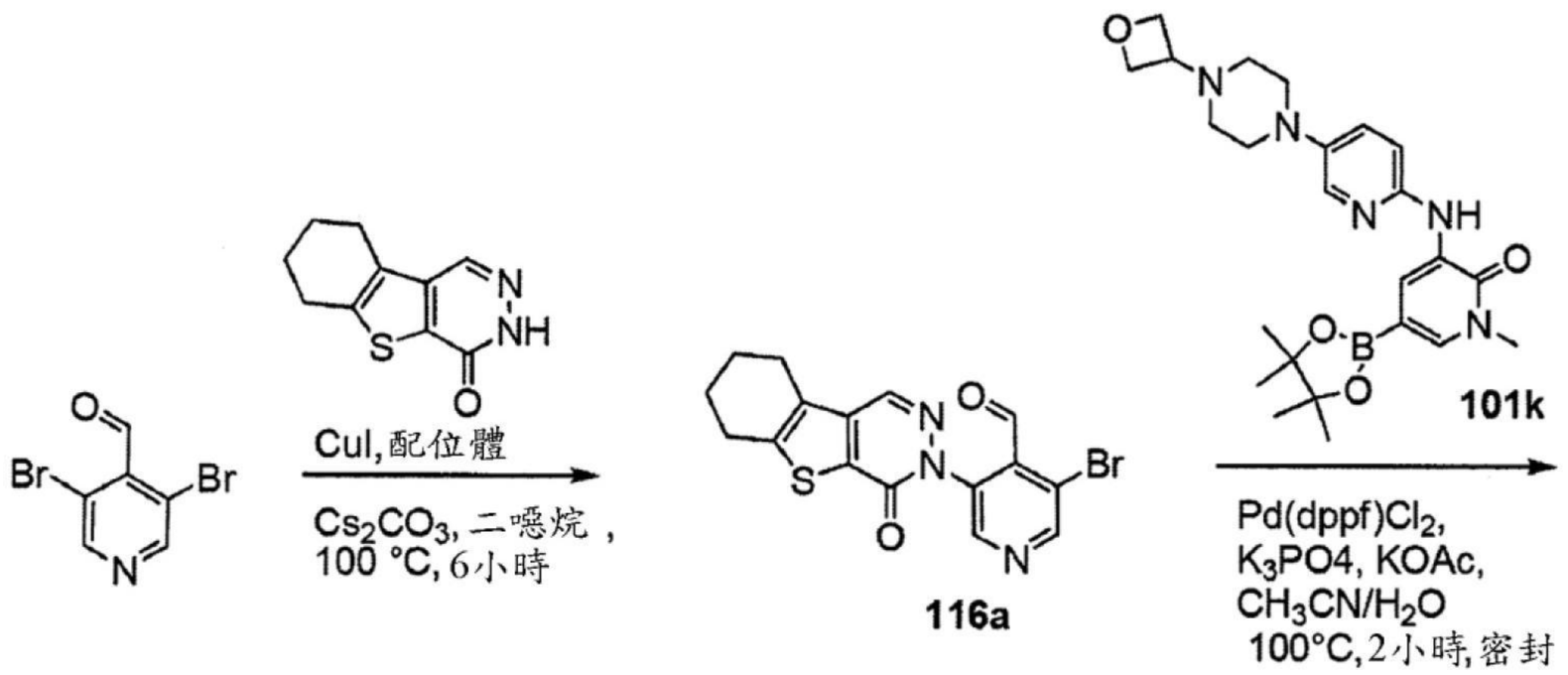

LiOHH2O
THF/IPA/H2O, 室溫,1小時
114b
114

【圖14】

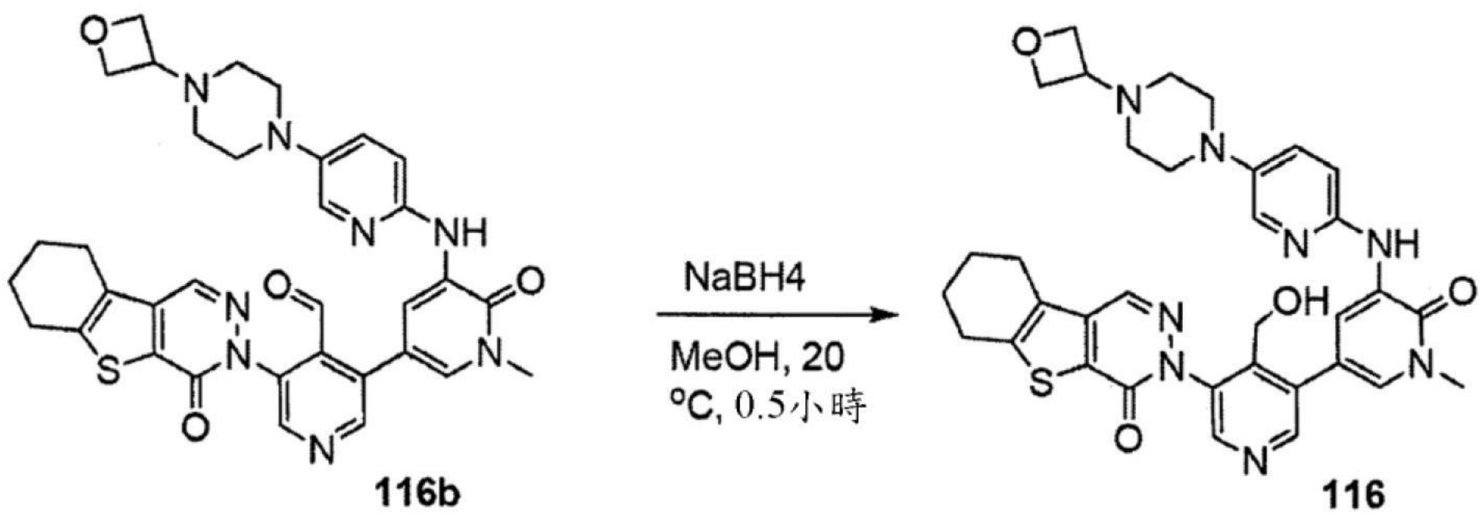

Pd2dba3, xantphos, Cs2CO3
1,4-二噁烷，120 °C,18小時
115a
113i
Pd(dppf)Cl2, K3PO4, KOAc,
CH3CN/H2O
100 °C,2小時


LiOH
i-PrOH/THF/H2O,
50 °C,0.5小時
115b
115

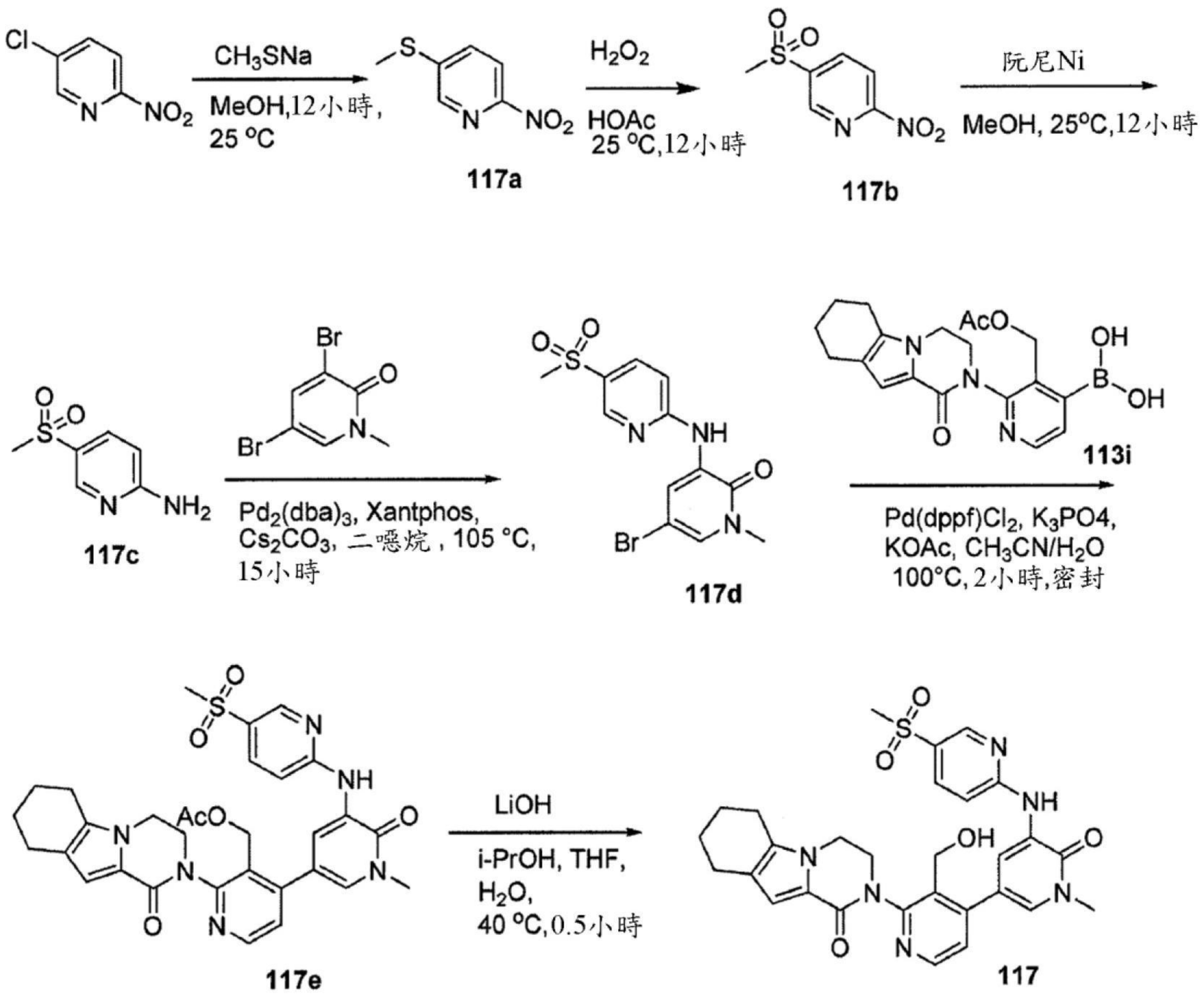
【圖15】



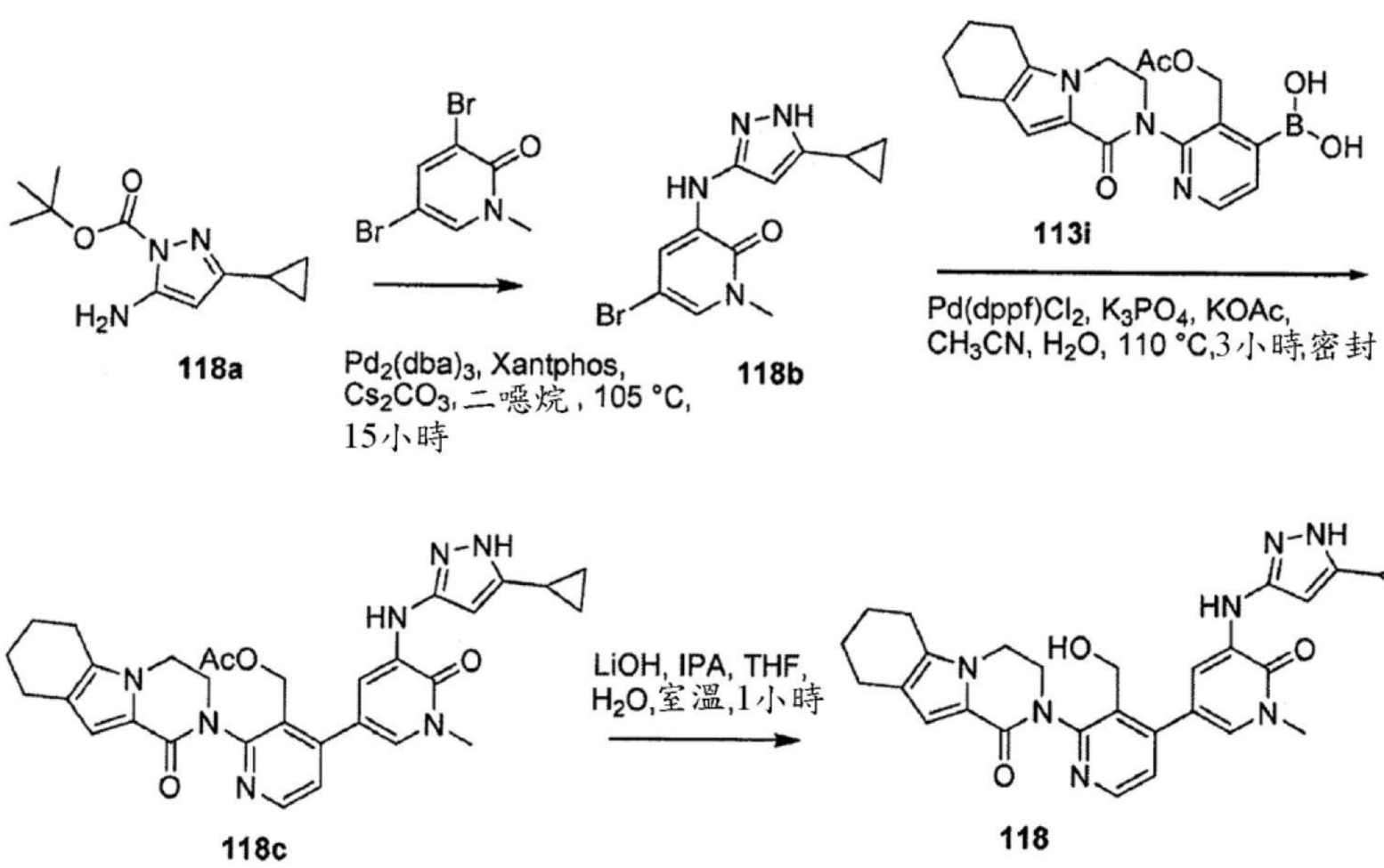
配位體=4,7-二甲氧基-1,10-啡啉



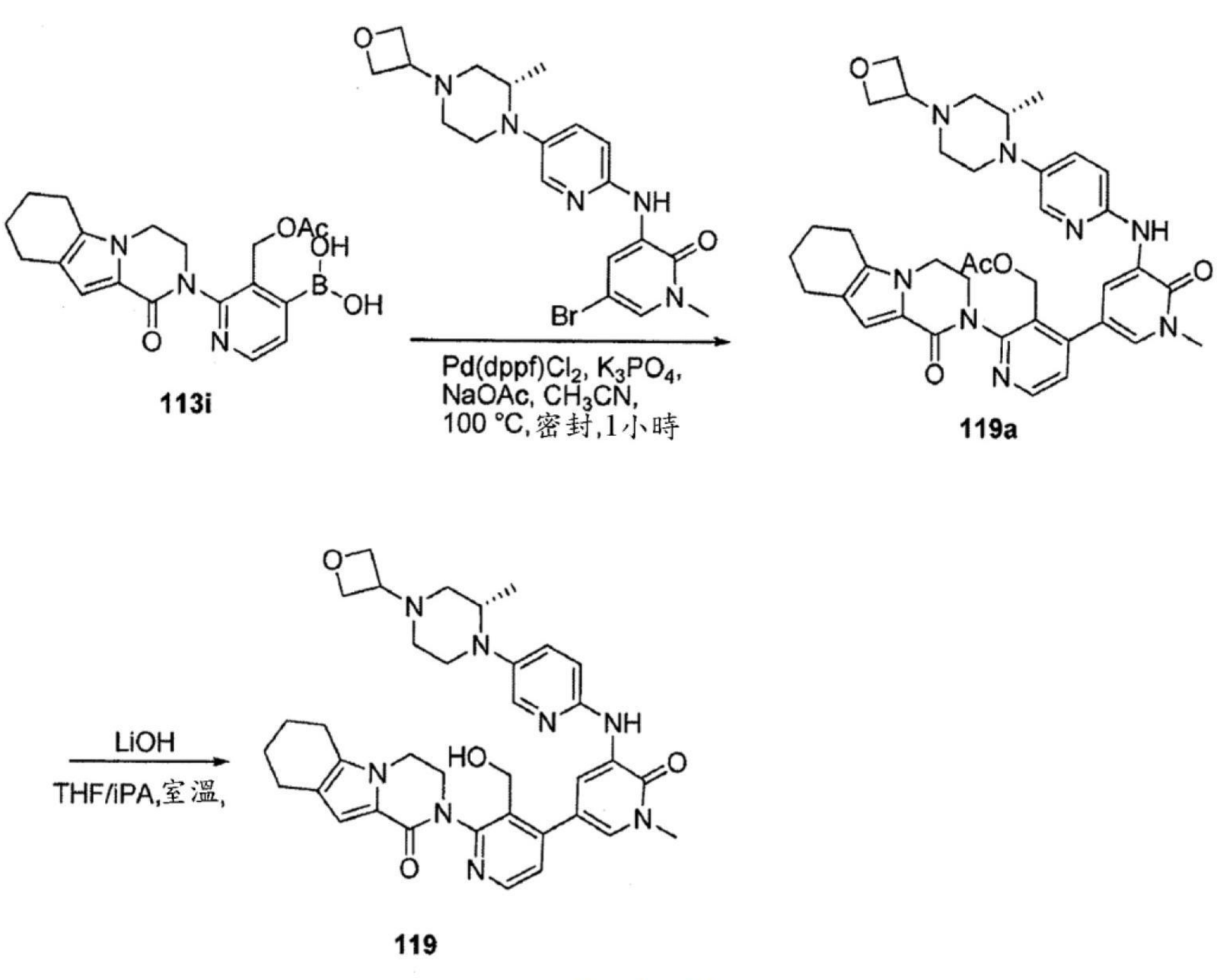
【圖16】


Cl
N
NO2
CH3SNa
MeOH,12小時,
25 °C
S
117a
H2O2
HOAc
25 °C,12小時
O
S
O
117b
阮尼Ni
MeOH, 25°C,12小時
NH2
117c
Br
Br
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3, 二噁烷 , 105 °C,
15小時
NH
117d
AcO
OH
B
OH
113i
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
KOAc, CH3CN/H2O
100°C, 2小時,密封
LiOH
i-PrOH, THF,
H2O,
40 °C,0.5小時
117e
117

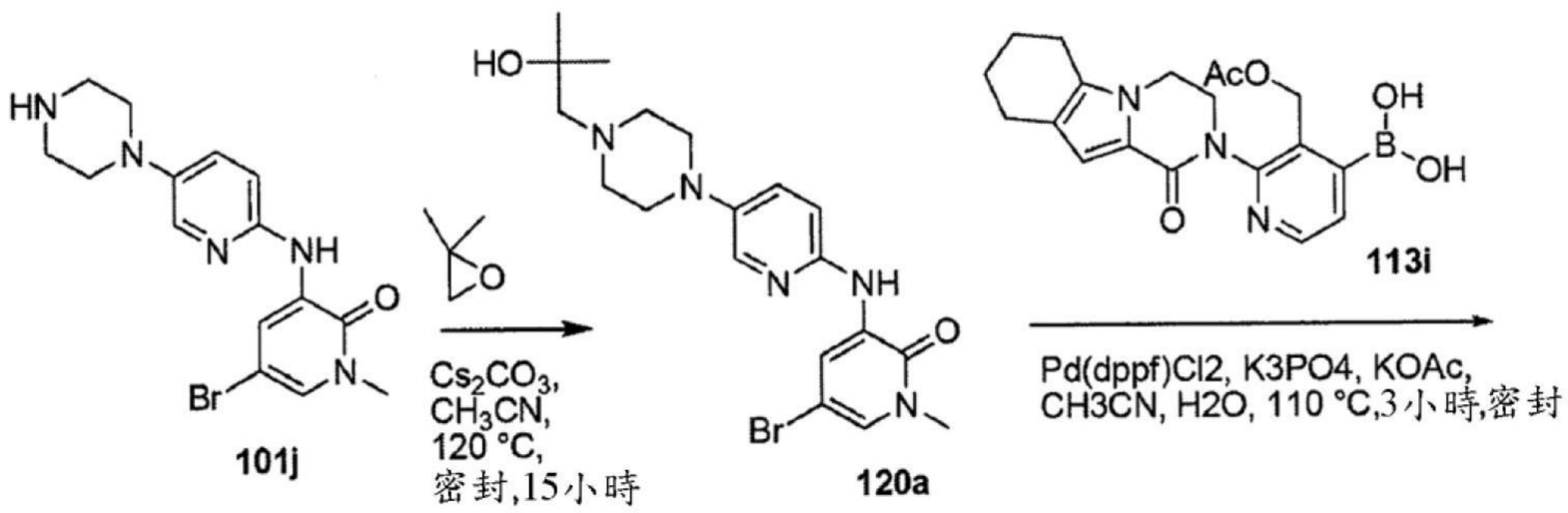
【圖17】

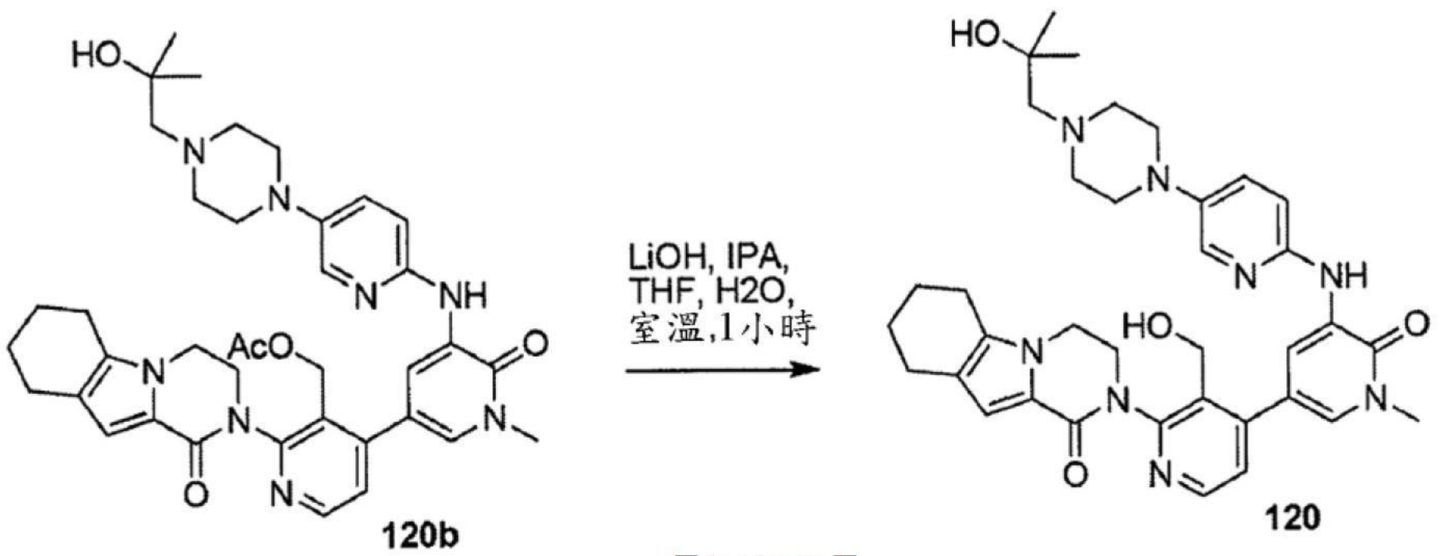

Br
Br
O
N
N-NH
HN
O
Br
AcO
OH
B
OH
N
O
N
O
113i
118a
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3, 二噁烷, 105 °C,
15小時
118b
Pd(dppf)Cl2, K3PO4, KOAc,
CH3CN, H2O, 110 °C,3小時,密封
AcO
HO
LiOH, IPA, THF,
H2O,室溫,1小時
118c
118

【圖18】

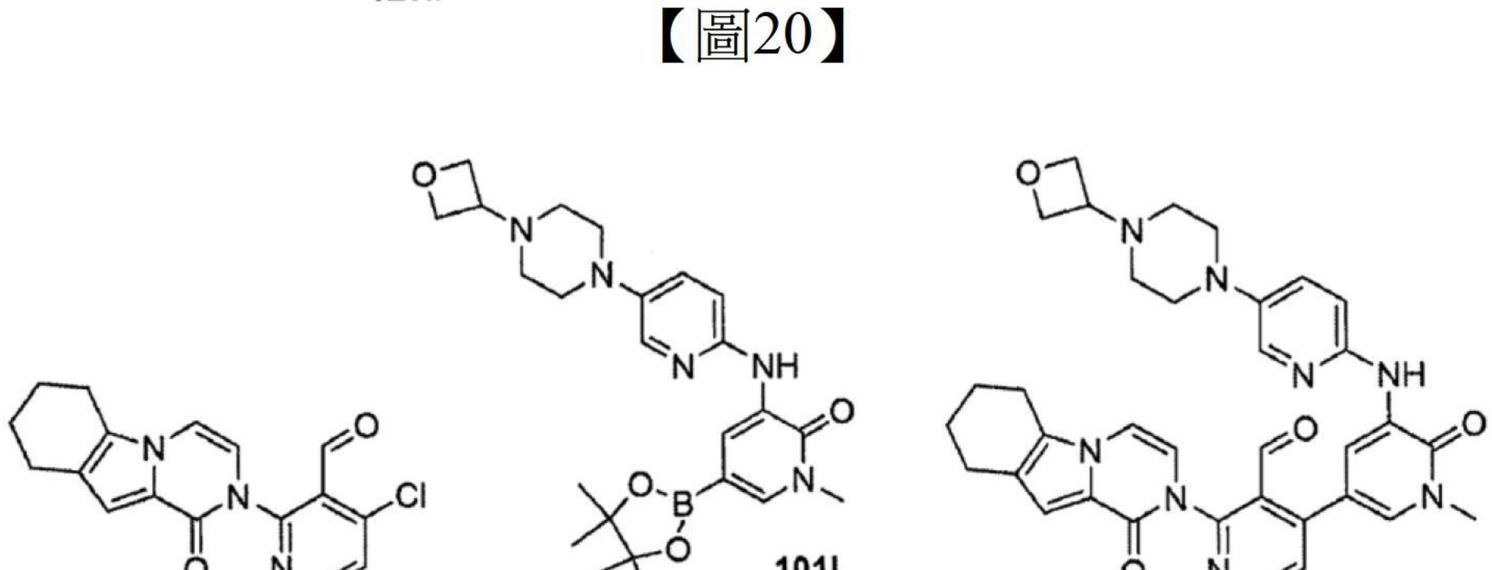

OAc
OH
B
OH
113i
Br
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc, CH3CN,
100 °C, 密封,1小時
AcO
119a
LiOH
THF/iPA,室溫,
HO
119

【圖19】

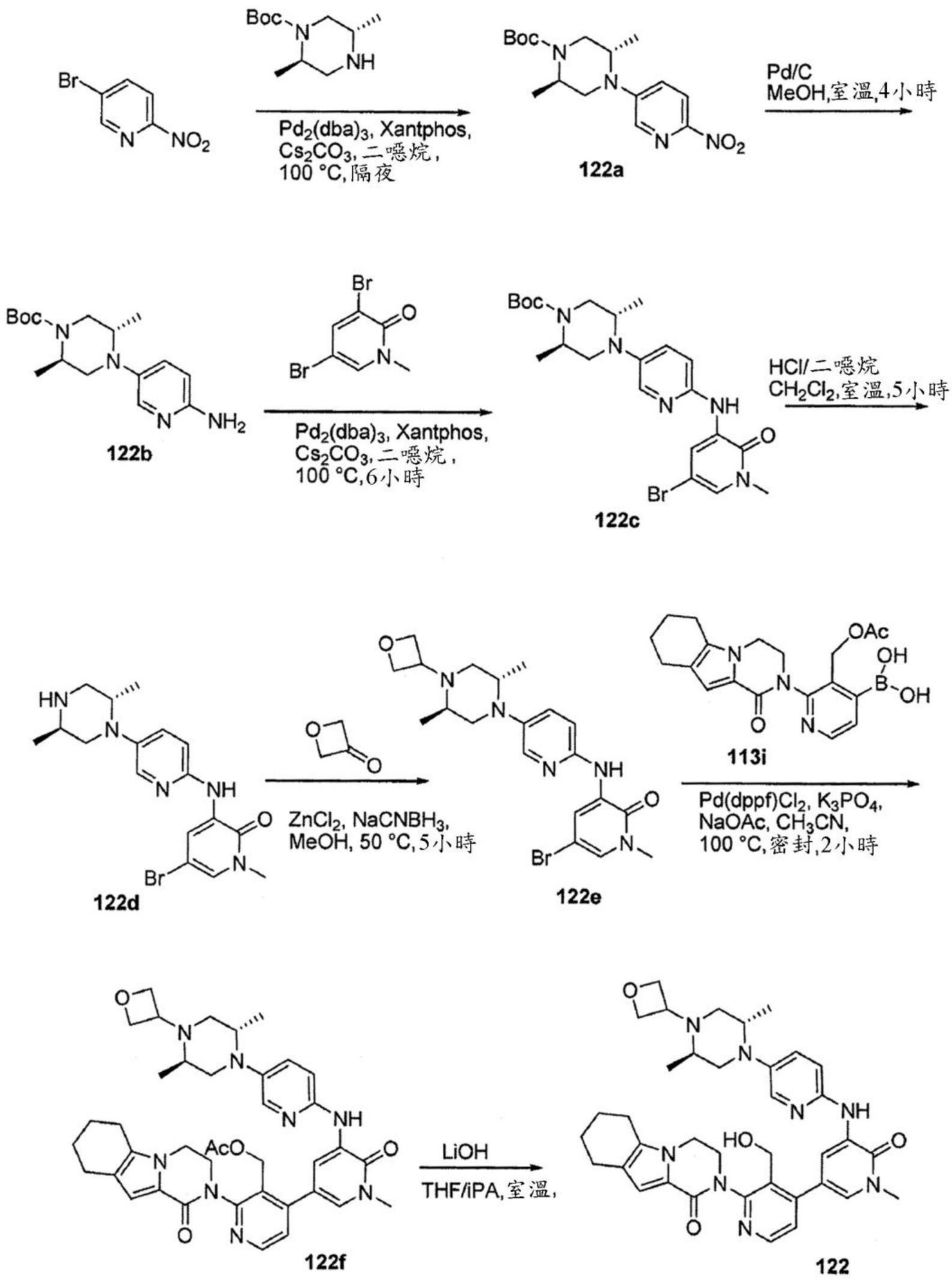

HO
HN
N
NH
O
Br
101j
Cs2CO3,
CH3CN,
120 °C,
密封,15小時
120a
AcO
OH
B
OH
113i
Pd(dppf)Cl2, K3PO4, KOAc,
CH3CN, H2O, 110 °C,3小時,密封


HO
N
NH
AcO
O
120b
LiOH, IPA,
THF, H2O,
室溫,1小時
HO
120

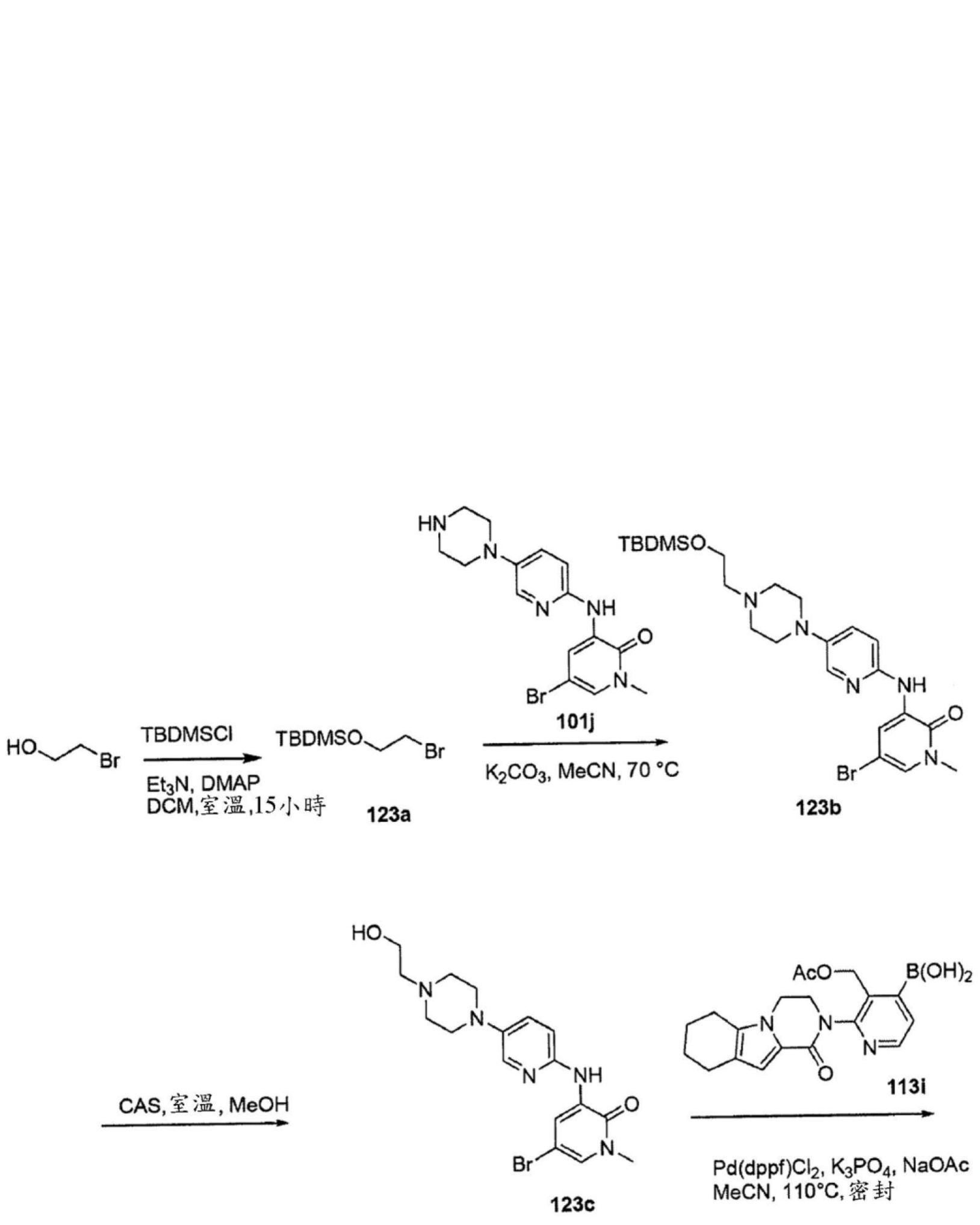
【圖20】

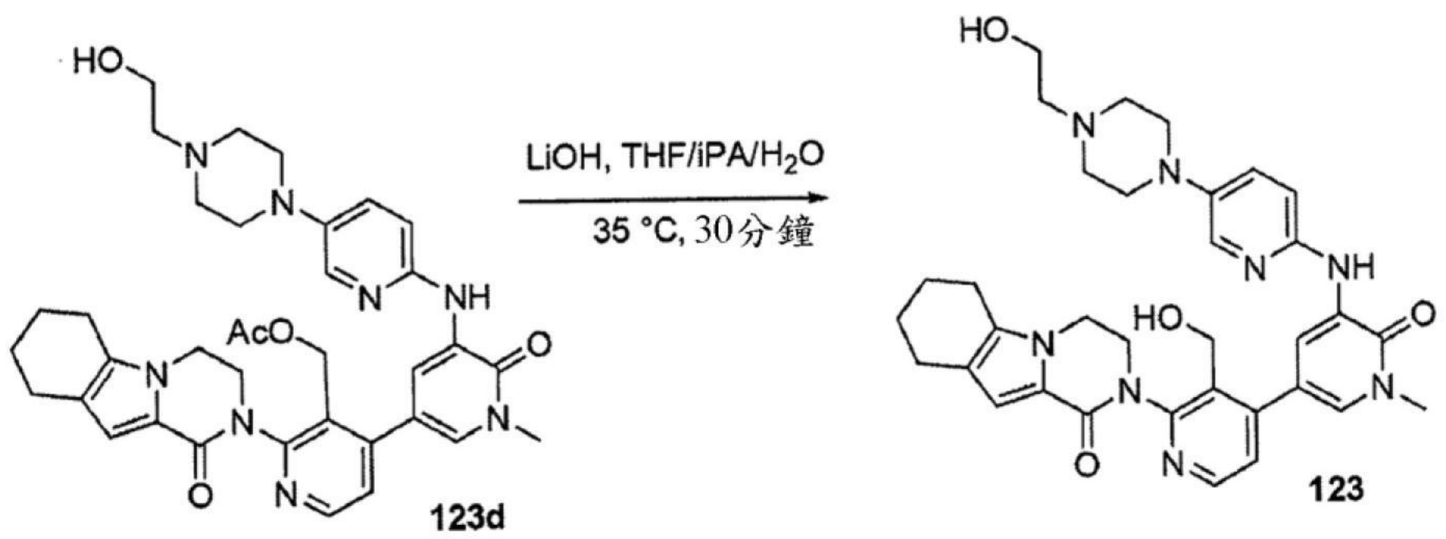

O
N
NH
Cl
103b
101l
B
Pd(dppf)Cl2, K3PO4
THF, 回流,4小時
121a
NaBH4
MeOH
OH
121

【圖21】

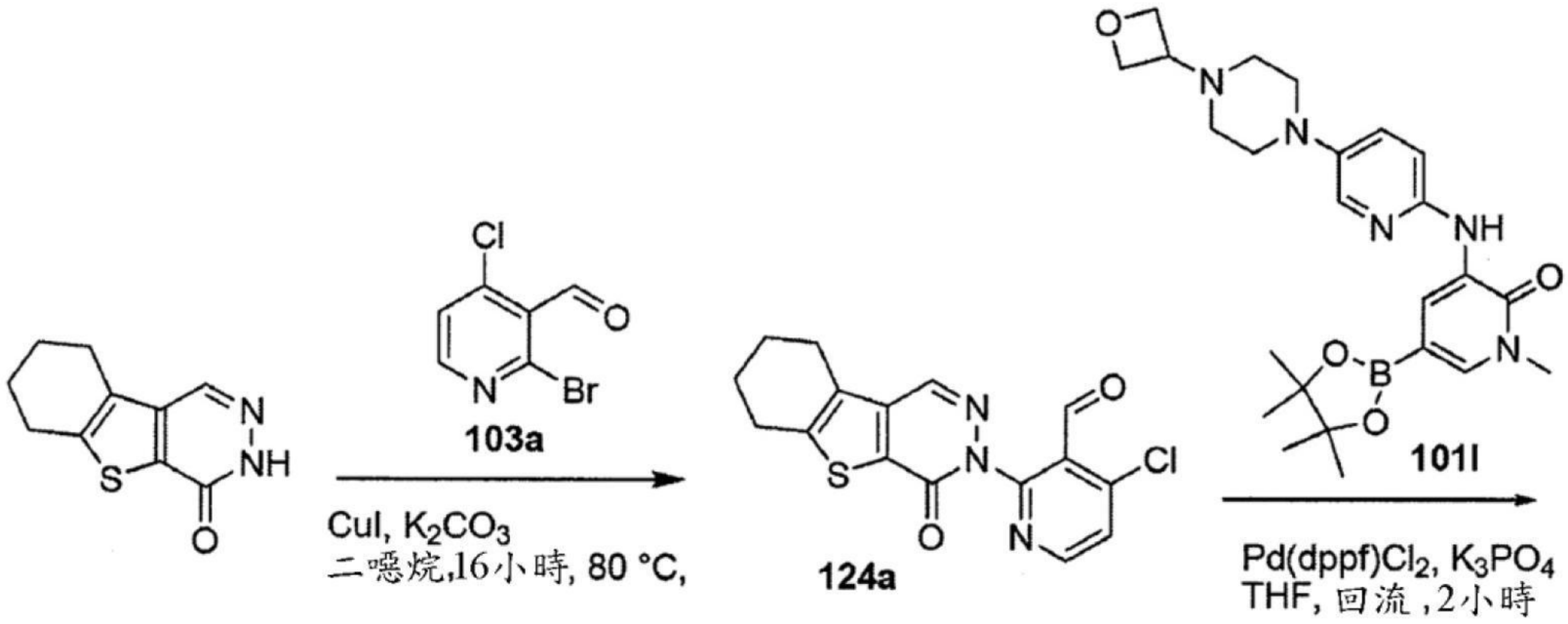

Boc
N
NH
Br
N
NO2
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3, 二噁烷,
100 °C, 隔夜
122a
Pd/C
MeOH, 室溫, 4小時
122b
Pd2(dba)3, Xantphos,
Cs2CO3, 二噁烷,
100 °C, 6小時
122c
HCl/二噁烷
CH2Cl2, 室溫, 5小時
HN
ZnCl2, NaCNBH3,
MeOH, 50 °C, 5小時
122d
122e
OAc
OH
B
OH
113i
Pd(dppf)Cl2, K3PO4,
NaOAc, CH3CN,
100 °C, 密封, 2小時
AcO
LiOH
THF/iPA, 室溫,
HO
122f
122

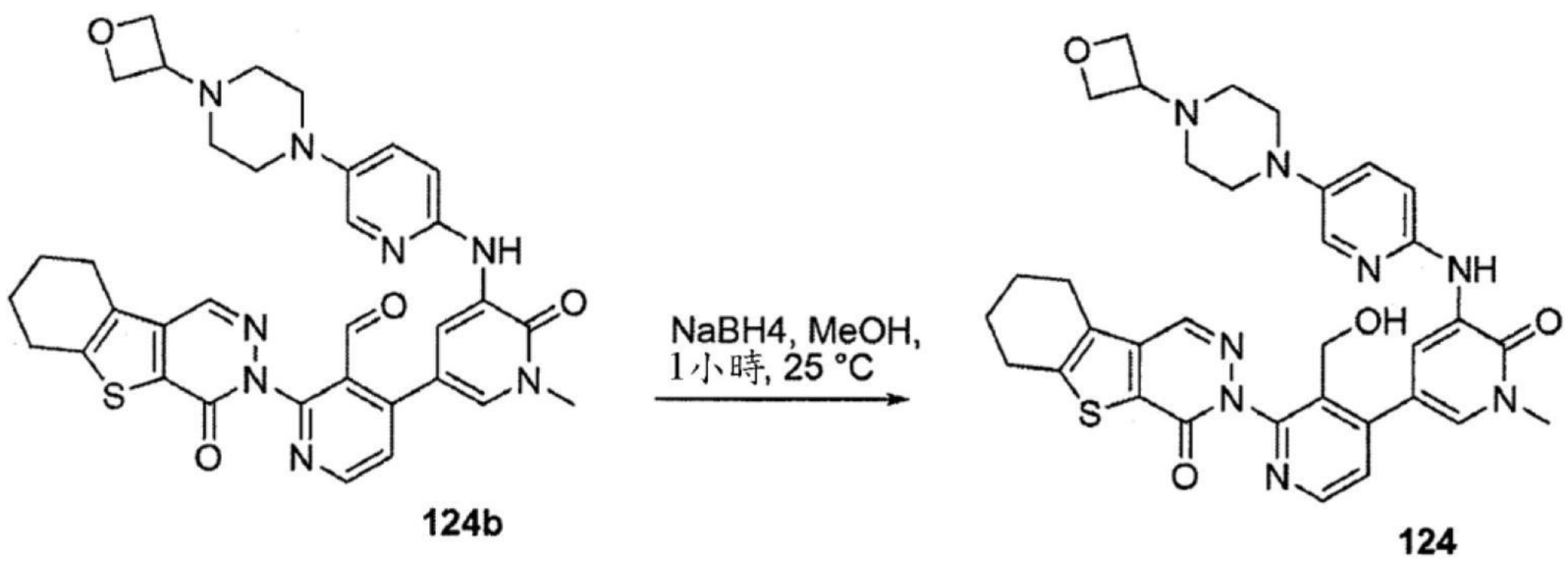
【圖22】


HO
Br
TBDMSCl
Et3N, DMAP
DCM,室溫,15小時
TBDMSO
Br
123a
HN
N
N
NH
O
N
Br
101j
K2CO3, MeCN, 70 °C
TBDMSO
123b
CAS,室溫, MeOH
HO
123c
AcO
B(OH)2
113i
Pd(dppf)Cl2, K3PO4, NaOAc
MeCN, 110°C, 密封

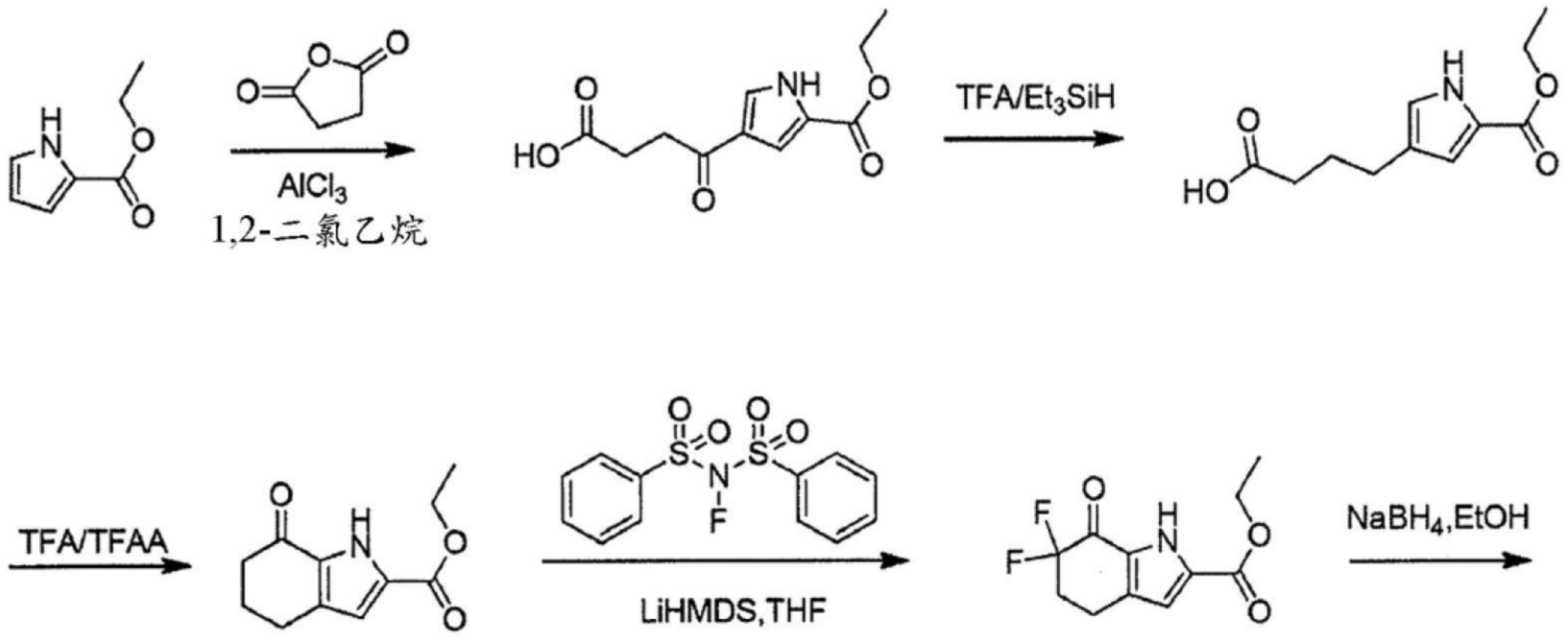

HO
AcO
123d
LiOH, THF/iPA/H2O
35 °C, 30分鐘
HO
123

【圖23】

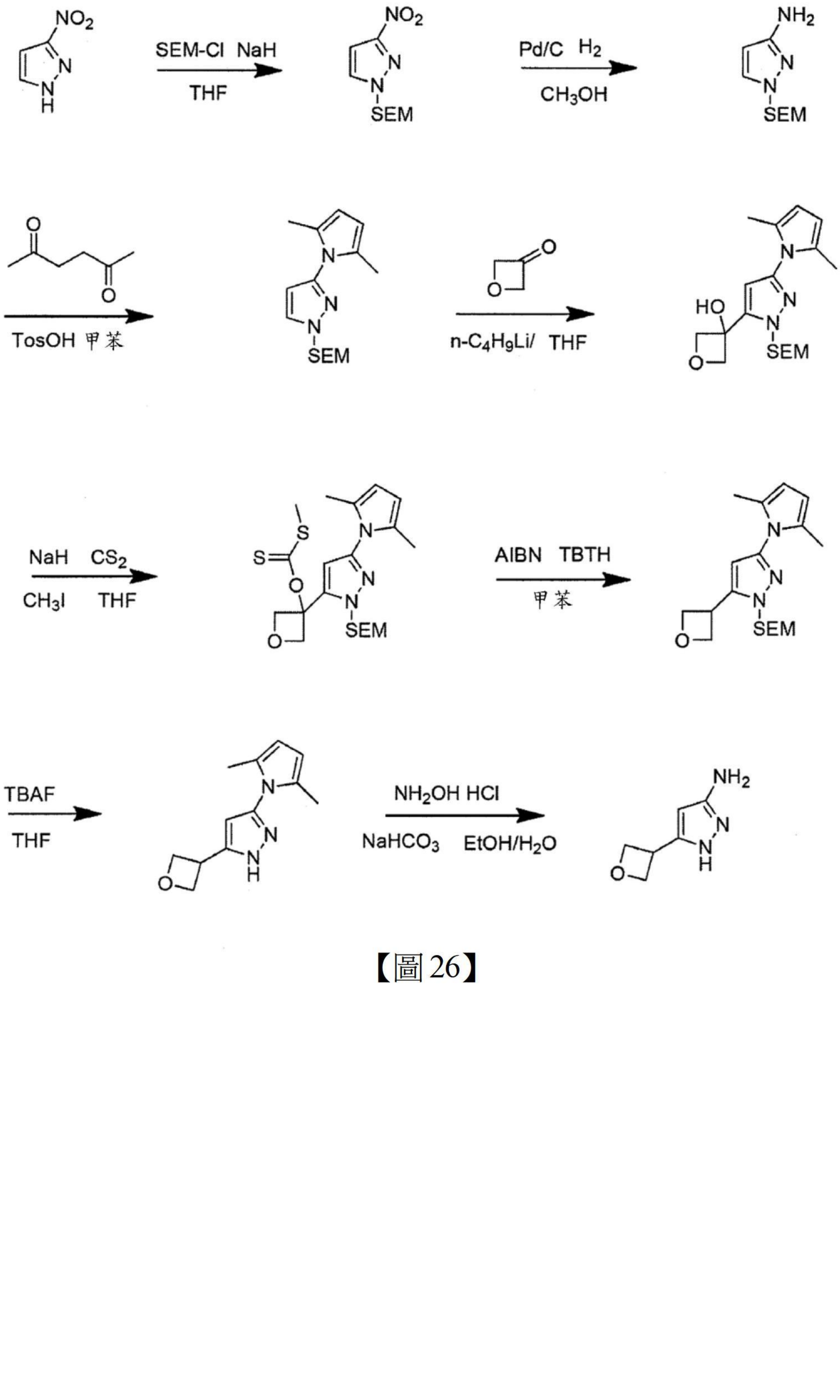

Cl
O
N
Br
103a
O
N
NH
S
O
CuI, K_2CO_3
二噁烷,16小時, 80 °C,
124a
O
N
N
NH
O
N
O
B
O
101l
$Pd(dppf)Cl_2$, K_3PO_4
THF, 回流 ,2小時


O
N
N
NH
O
N
S
O
N
124b
NaBH4, MeOH,
1小時, 25 °C
OH
124

【圖24】


AlCl3
1,2-二氯乙烷
TFA/Et3SiH
TFA/TFAA
LiHMDS,THF
NaBH4,EtOH
TFA/Et3SiH
DCM
NaH,DMF
NiCl 6H2O
NaBH4,EtOH
HOAc,甲苯

【圖25】


NO2
N
N
H
SEM-Cl NaH
THF
NO2
N
N
SEM
Pd/C H2
CH3OH
NH2
N
N
SEM
O
O
TosOH 甲苯
N
N
SEM
O
n-C4H9Li/ THF
HO
N
N
SEM
O
NaH CS2
CH3I THF
S
S
O
N
N
SEM
O
AIBN TBTH
甲苯
N
N
SEM
O
TBAF
THF
N
N
H
O
NH2OH HCl
NaHCO3 EtOH/H2O
NH2
N
N
H
O

【圖 26】