



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201920179 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：107128133

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 13 日

(51) Int. Cl. :

*C07D487/04 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/08/12

世界智慧財產權組織

PCT/CN2017/097291

(71) 申請人：英屬開曼群島商百濟神州有限公司 (開曼群島) BEIGENE, LTD. (KY)

開曼群島

(72) 發明人：王 志偉 WANG, ZHIWEI (US)；郭運行 GUO, YUNHANG (CN)；于得勝 YU,

DESHENG (CN)

(74) 代理人：葉璟宗；卓俊傑

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：3 共 139 頁

(54) 名稱

具有改進的雙重選擇性的 BTK 抑制劑

BTK INHIBITORS WITH IMPROVED DUAL SELECTIVITY

(57) 摘要

本文公開了用於抑制 Btk 和治療與不期望的 Btk 活性相關的疾病(Btk 相關疾病)的具有改進的雙重選擇性的三取代的苯基 Btk 抑制劑、方法和組合物。

Disclosed herein is tri-substituted phenyl Btk inhibitors with improved dual selectivity, a method and a composition for inhibiting Btk and treating disease associated with undesirable Btk activity (Btk-related diseases).

【發明說明書】

【中文發明名稱】具有改進的雙重選擇性的Btk抑制劑

【英文發明名稱】Btk INHIBITORS WITH IMPROVED DUAL

SELECTIVITY

【技術領域】

【0001】 本文公開了用於抑制 Btk 和治療與不期望的 Btk 活性相關的疾病(Btk 相關疾病)的具有改進的雙重選擇性的三取代的苯基 Btk 抑制劑、方法和組合物。

[相關申請]

【0002】 本申請要求 2017 年 8 月 12 日提交的國際專利申請號 PCT/CN2017/097291 的權益，出於所有目的將其公開內容通過引用以其全文特此結合。

【先前技術】

【0003】 布魯頓酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, Btk)屬於細胞質酪胺酸激酶的 Tec 家族，該 Tec 家族是人類中非受體激酶的第二大家族(Vetrie 等人, Nature **361**: 226-233, 1993 ; Bradshaw, Cell Signal. **22**: 1175-84, 2010)。它在造血系統的所有細胞譜系(除 T 細胞以外)中表現，並且它定位於骨髓、脾臟和淋巴結組織中(Smith 等人, J. Immunol. **152**: 557-565, 1994)。編碼 Btk 的基因中的失活

突變導致人類中 X 連鎖的無丙種球蛋白血症(XLA)和小鼠中 X 連鎖的免疫缺陷(XID)(Conley 等人, *Annu. Rev. Immunol.* **27**: 199-227, 2009)。這兩種疾病的特徵在於 B 細胞發育和功能的重大缺陷, 表明 Btk 對 B 細胞發育和功能的至關重要的作用。此外, B 細胞中 Btk 的組成型激活導致自身反應性漿細胞的積累(Kersseboom 等人, *Eur J Immunol.* **40**:2643-2654, 2010)。在 BCR 信號傳導路徑中 Btk 被上游 Src 家族激酶激活。一旦被激活, Btk 轉而使磷脂酶-C γ (PLC γ) 磷酸化, 從而導致 Ca²⁺轉移和 NF- κ B 和 MAP 激酶路徑的激活。此等近端信號傳導事件促進參與增生和存活的基因的表現(Humphries 等人, *J. Biol.Chem.* **279**: 37651, 2004)。除了其作為 BCR 下游的至關重要的調節作用外, Btk 活性還在 FcR 信號傳導中起關鍵作用。經由 FcR γ 相關受體的信號傳導還促進由細胞(例如巨噬細胞)產生 Btk 依賴性促發炎細胞因子(Di Paolo 等人, *Nat. Chem. Biol.* **7**: 41-50, 2011)。由於其在 BCR 和 FcR 信號傳導路徑中的近端位置, Btk 一直是重要的標靶。臨床前研究表明, Btk 缺陷小鼠對發展膠原誘導的關節炎有抵抗力。此外, 對美羅華(Rituxan)(一種耗盡成熟 B 細胞的 CD20 抗體)的臨床研究揭示了 B 細胞在許多發炎疾病(例如類風濕性關節炎、系統性紅斑狼瘡和多發性硬化)中的關鍵作用(Gurcan 等人, *Int. Immunopharmacol.* **9**: 10-25, 2009)。此外, Btk 的異常激活在 B 細胞淋巴瘤的發病機理中起重要作用, 表明 Btk 的抑制可用於治療血液惡性腫瘤(Davis 等人, *Nature* **463**: 88-92, 2010)。

【0004】 共價 Btk 抑制劑(即依魯替尼(Imbruvica®))被美國食品和藥物管理局批准用於治療慢性淋巴細胞白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)和慢性移植抗主體病(cGVHD)。儘管具有優異的療效和一般耐受性，但是報告了通常不會在 Btk 缺陷患者中觀察到的不良事件(如出血、皮疹和腹瀉)。從依魯替尼作為 MCL、CLL 和小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)的單藥治療的臨床試驗早期開始，皮疹發生頻率為 20%-25%，並且腹瀉發生頻率為 50%-60%(Varinder 等人, *Ann Hematol* **96**(7):1175-1184, 2017)。此等常見的毒性是自限性 1 級或 2 級不良事件，並且通常不需要劑量中斷或減少。在 CLL 註冊試驗中在 44%的患者中觀察到出血事件(Byrd JC 等人, *N Engl J Med* **369**: 32-42, 2013)，並且在更長的觀察期之後在高達 61%的患者中觀察到出血事件(Byrd JC 等人, *Blood* **125**: 2497-2506, 2015 和 Wang ML, *N Engl J Med* **369**: 507-516, 2013)。服用依魯替尼的患者經歷了致命的出血事件。在高達 6%的服用依魯替尼的患者中報告了 ≥ 3 級出血，包括硬膜下血腫、胃腸道出血、血尿和術後出血(Lisa A. Raedler, *Am Health Drug Benefits*. **9**: 89-92, 2016)。出血作為常見的不良事件(AE)也發現於其他 Btk 抑制劑(例如 ONO-4059、ACP-196 和 BGB-3111)中(Jun Chen 等人, EHA Learning Center, 會議摘要 2016)。

【0005】 此等依魯替尼相關的不良反應被認為主要與依魯替尼的脫靶效應有關，該脫靶效應證明抑制 EGFR 和 Tec。眾所周知，靶向 EGFR 會誘導重大的皮膚毒性和胃腸道不良反應，因為 EGFR

信號傳導級聯反應涉及皮膚和胃腸道系統的生物學(Li 等人, *Target Oncol* **4**(2):107-19, 2009 和 Melosky 等人, *Curr Oncol* **19** (增刊 1): S59-63, 2012)。Btk 和 Tec 兩者都屬 Tec 家族激酶。血小板表現 Btk 和 Tec，其服務於糖蛋白 VI(GPVI)信號傳導的下游。Tec 補償鼠類血小板中 GPVI 下游信號傳導中 Btk 的缺失(Atkinson BT, *Blood* **102**: 3592-3599, 2003)。依魯替尼對 Tec 激酶的抑制干擾血小板聚集並且可能促成觀察到的出血(John C. Byrd 等人, *N Engl J Med* **374**:323-332, 2016)。

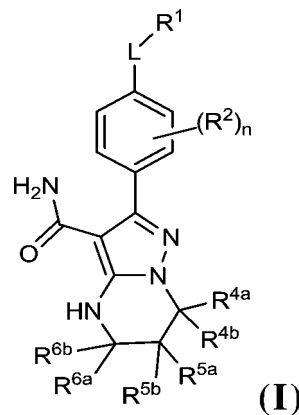
【0006】 國際申請 WO2014173289A 披露了一系列稠合的雜環化合物，其被證明是對靶激酶具有高的或可比的親和力的有效 Btk 抑制劑。在 WO2014173289 中，化合物 167 被證明是相對於 Tec 對 Btk 最具選擇性的化合物。化合物 167 針對 Btk 和 Tec 的 IC50 活性資料報告在本說明書的表 II 中(即，表 II 中的 167#)。然而，化合物 167 還被證明對 EGFR 具有高親和力，這可能引起不良反應，例如重大的皮膚毒性和胃腸道不良反應。此化合物還顯示出低的細胞效力、口服生物利用度和藥力學活性，此等是不可接受的類藥物特性。

【0007】 因此，需要開發新的 Btk 抑制劑，其表現出針對 Btk 的有效抑制活性，並且同時相對於 Tec 和 EGFR 兩者改進對 Btk 的選擇性(即良好的雙重選擇性，與相對於 Tec 對 Btk 的和相對於 EGFR 對 Btk 的不小於 100 倍的選擇性對應)，這將顯著減少臨床不良反應。

【發明內容】

【0008】 諸位發明人意外地發現了新的 Btk 抑制劑，其表現出針對 Btk 的有效抑制活性，並且同時表現出相對於 Tec 對 Btk 的和相對於 EGFR 對 Btk 的改進的或良好的雙重選擇性。相對於 Tec 對 Btk 的和相對於 EGFR 對 Btk 的良好的雙重選擇性可能歸因於分子中三取代的苯基環和六氫吡啶環(特別是 N-取代的丙烯醯基六氫吡啶環)的組合。這樣的組合還可以改進細胞效力、口服生物利用度和藥力學活性。

【0009】 在第一態樣，本文公開了式(I)的化合物：



或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L是鍵、CH₂、NR¹²、O或S；

R¹是鹵素、雜烷基、烷基、烯基、環烷基、芳基、飽和的或不飽和的雜環基、雜芳基、炔基、-CN、-NR¹³R¹⁴、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CONR¹⁴R¹⁵、-NR¹³CO₂R¹⁴、-SO₂R¹³、-NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵或-NR¹³SO₂R¹⁴，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、芳基和

飽和的或不飽和的雜環基視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代；

n 是2、3或4的整數；

每個 R^2 獨立地是鹵素、烷基、-S-烷基、-CN、- $NR^{13}R^{14}$ 、- OR^{13} 、- COR^{13} 、- CO_2R^{13} 、- $CONR^{13}R^{14}$ 、- $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、- $NR^{13}COR^{14}$ 、- $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、- $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、- SO_2R^{13} 、- $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 或- $NR^{13}SO_2R^{14}$ ；

R^{4a} 和 R^{4b} 各自獨立地是氫、鹵素、雜烷基、烷基、烯基、環烷基、飽和的或不飽和的雜環基、雜芳基、炔基、-CN、- $NR^{13}R^{14}$ 、- OR^{13} 、- COR^{13} 、- CO_2R^{13} 、- $CONR^{13}R^{14}$ 、- $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、- $NR^{13}COR^{14}$ 、- $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、- $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、- SO_2R^{13} 、- $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 或- $NR^{13}SO_2R^{14}$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、芳基和飽和的或不飽和的雜環基視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地是氫、鹵素、雜烷基、烷基、烯基、環烷基、芳基、飽和的或不飽和的雜環基、雜芳基、炔基、-CN、- $NR^{13}R^{14}$ 、- OR^{13} 、- COR^{13} 、- CO_2R^{13} 、- $CONR^{13}R^{14}$ 、- $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、- $NR^{13}COR^{14}$ 、- $NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、- $NR^{13}CO_2R^{14}$ 、- SO_2R^{13} 、- $NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ 或- $NR^{13}SO_2R^{14}$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、芳基和飽和的或不飽和的雜環基視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地是氫、鹵素、雜烷基、烷基、烯基、環烷基、芳基、飽和的或不飽和的雜環基、雜芳基、炔基、-CN、- $NR^{13}R^{14}$ 、

-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CONR¹⁴R¹⁵、-NR¹³CO₂R¹⁴、-SO₂R¹³、-NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵或-NR¹³SO₂R¹⁴，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、芳基和飽和的或不飽和的雜環基視情況被至少一個取代基R¹⁶取代；或者

其中(R^{4a}和R^{5a})或(R^{4a}和R^{5b})或(R^{4b}和R^{5a})或(R^{4b}和R^{5b})或(R^{5a}和R^{6a})或(R^{5a}和R^{6b})或(R^{5b}和R^{6a})或(R^{5b}和R^{6b})與它們所附接的原子一起可以形成稠環，該稠環選自視情況被至少一個取代基R¹⁶取代的環烷基、飽和的或不飽和的雜環、芳基和雜芳基環；

R¹²是H或烷基；

R¹³、R¹⁴和R¹⁵各自獨立地是H、雜烷基、烷基、烯基、炔基、環烷基、飽和的或不飽和的雜環基、芳基或雜芳基；其中(R¹³和R¹⁴)和/或(R¹⁴和R¹⁵)與它們所附接的一個或多個原子一起，各自可以形成環，該環選自視情況被至少一個取代基R¹⁶取代的環烷基、飽和的或不飽和的雜環、芳基和雜芳基環；

R¹⁶是鹵素、經取代的或未經取代的烷基、經取代的或未經取代的烯基、經取代的或未經取代的炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜芳基、經取代的或未經取代的雜環基、側氧基、-CN、-OR^a、-NR^aR^b、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-C(=NR^a)NR^bR^c、-NR^aCOR^b、-NR^aCONR^aR^b、-NR^aCO₂R^b、-SO₂R^a、-SO₂芳基、-NR^aSO₂NR^bR^c或-NR^aSO₂R^b，其中R^a、R^b和R^c獨立地是氫、鹵素、經取代的或未經

取代的烷基、經取代的或未經取代的烯基、經取代的或未經取代的炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜芳基、經取代的或未經取代的雜環基，其中(R^a和R^b)和/或(R^a和R^b)與它們所附接的原子一起可以形成環，該環選自環烷基、飽和的或不飽和的雜環、芳基和雜芳基環。

【0010】 在第一態樣的一些實施例中，L 是鍵。

【0011】 在第一態樣的一些實施例中，R¹ 是鹵素、烷基、烯基、環烷基、芳基、飽和的雜環基、雜芳基或-OR¹³，其中該烷基、烯基、環烷基和雜芳基視情況被至少一個取代基 R¹⁶ 取代。在一些較佳的實施例中，R¹ 是烷基或環烷基。

【0012】 在第一態樣的一些實施例中，n 是 2。

【0013】 在第一態樣的一些實施例中，R² 之一處於苯基環的 3 位，且另一個 R² 處於苯基環的 5 位。

【0014】 在第一態樣的一些實施例中，n 是 2；並且 R² 之一處於苯基環的 3 位，且另一個 R² 處於苯基環的 5 位。在一些較佳的實施例中，R² 是視情況部分或完全氘代的，即，在 R² 的定義中的一個或多個碳結合的氫被一個或多個氘替代。在一些更佳的實施例中，R² 在其每次出現時是鹵素、烷基或-O-烷基。

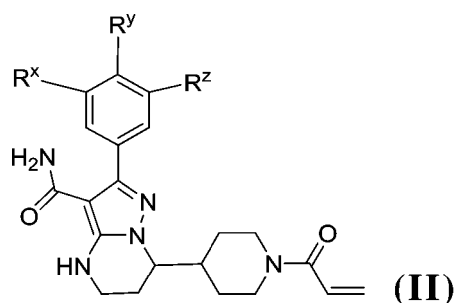
【0015】 在第一態樣的一些實施例中，R^{4a}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a} 和 R^{6b} 是氫；並且 R^{4b} 是烷基或飽和的雜環基，其中該烷基和飽和的雜環基視情況被至少一個取代基 R¹⁶ 取代。在其他實施例中，R^{4a}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a} 和 R^{6b} 是氫；並且 R^{4b} 是含有氮原子的飽和的雜環基，該

氮原子視情況被丙烯醯基或丙炔醯基取代。在進一步的實施例中，在 R^{4b} 的定義中的飽和的雜環基的氮原子被丙烯醯基取代。在甚至進一步的實施例中，在 R^{4b} 的定義中的飽和的雜環基是選自以下的單環的環：吡啶、吡咯、六氫吡啶、氮雜環庚烷(azapane)和氮雜環辛烷(azocane)環；或者選自以下的螺或橋接雙環的環：氮雜雙環辛烷基、氮雜螺壬烷基和氮雜螺庚烷基。

【0016】 在第一態樣的替代性實施例中，(R^{4a} 和 R^{5a})或(R^{4a} 和 R^{5b})或(R^{4b} 和 R^{5a})或(R^{4b} 和 R^{5b})或(R^{5a} 和 R^{6a})或(R^{5a} 和 R^{6b})或(R^{5b} 和 R^{6a})或(R^{5b} 和 R^{6b})與它們所附接的原子一起形成稠環，該稠環選自視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代的環烷基、飽和的或不飽和的雜環、芳基和雜芳基環。在進一步的實施例中，(R^{4a} 和 R^{5a})或(R^{4a} 和 R^{5b})或(R^{4b} 和 R^{5a})或(R^{4b} 和 R^{5b})或(R^{5a} 和 R^{6a})或(R^{5a} 和 R^{6b})或(R^{5b} 和 R^{6a})或(R^{5b} 和 R^{6b})與它們所附接的原子一起形成視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代的稠合的飽和的雜環。在甚至進一步的實施例中，稠合的飽和的雜環是在稠環的氮原子上視情況被取代基 R^{16} 取代的吡啶、吡咯、六氫吡啶、氮雜環庚烷和氮雜環辛烷環，其中該取代基 R^{16} 是丙烯醯基或丙炔醯基。

【0017】 在第一態樣的一些實施例中，本文公開的化合物是氘代化合物。具體地，本文公開的化合物是在 R^2 的定義中部分或完全氘代的。更佳地， R^2 作為烷基或 O-烷基的定義是部分或完全氘代的。

【0018】 在第二態樣，本文公開了式(II)的化合物：



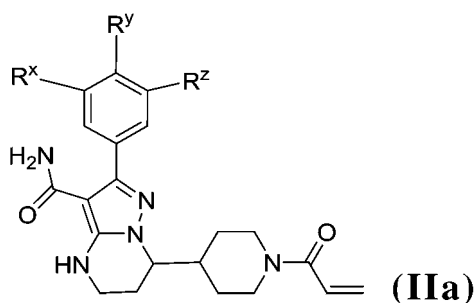
或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^x 是鹵素、烷基或-O-烷基，其中該烷基基團或部分視情況部分或完全氘代的；

R^y 是鹵素、視情況被至少選自羥基或鹵素的取代基取代的烷基或環烷基；並且

R^z 是鹵素、烷基或-O-烷基，其中該烷基基團或部分視情況部分或完全氘代的。

【0019】 在第二態樣的一些實施例中，本文公開了式(IIa)的化合物：



或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^x 是甲氧基、乙氧基、甲基、乙基或氫，其中該甲氧基、乙氧基、甲基、乙基是視情況部分或完全氘代的；

R^y 是2-羥基乙基、三氟甲基、異丙基、環丙基、甲基、氫、溴或碘；並且

R^z 是甲氧基、甲基或氫，其中該甲氧基或甲基是視情況部分或

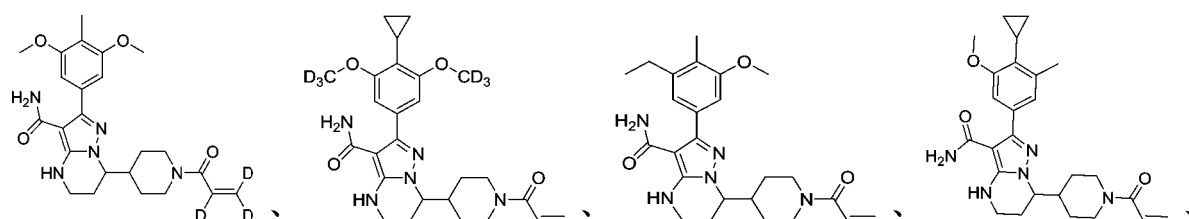
完全氘代的。

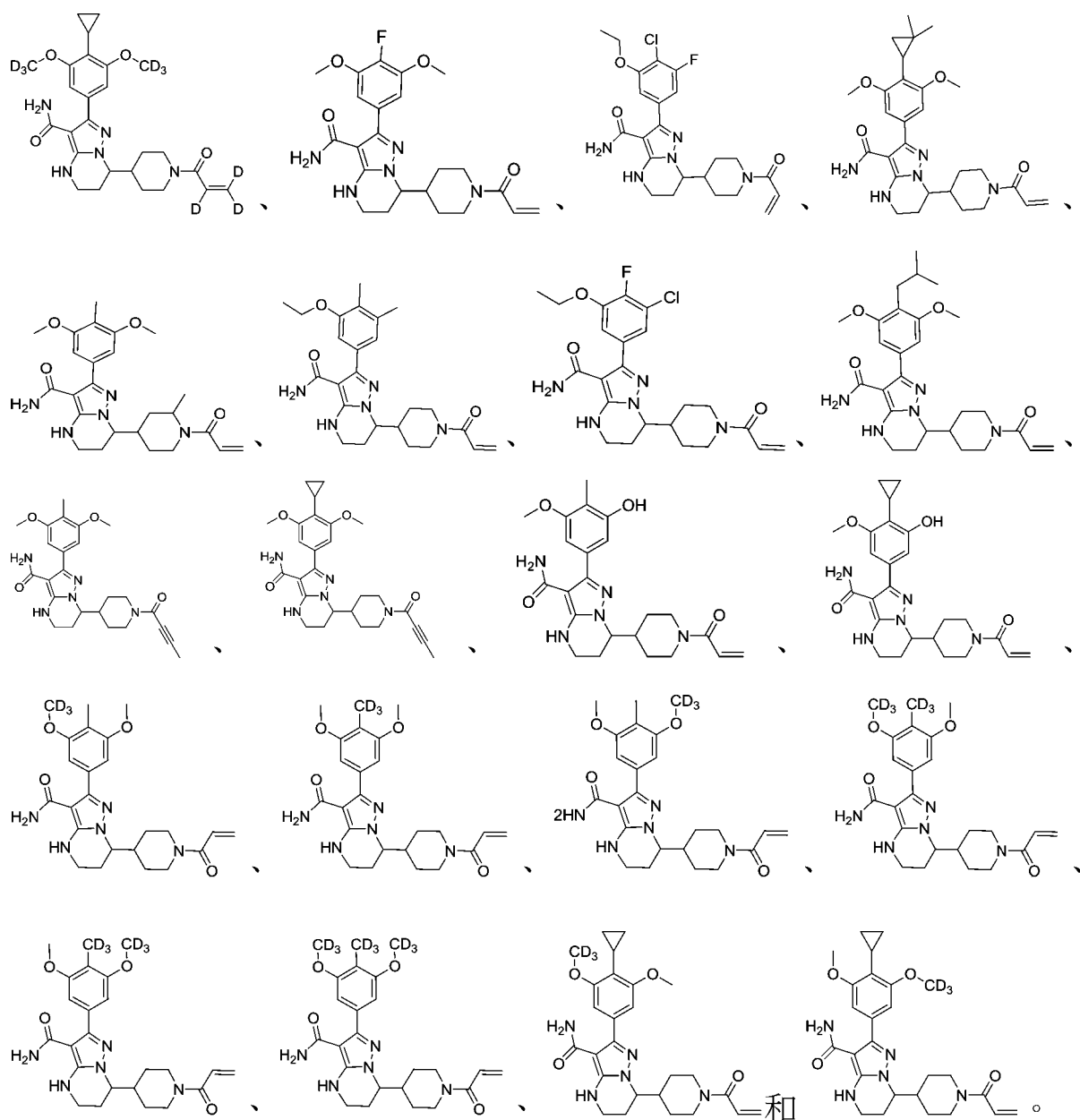
【0020】 在第二態樣的一些實施例中， R^x 是甲氧基、乙氧基、甲基、氯、 CD_3 、 $-CD_2CD_3$ 、 OCD_3 或 $-O-CD_2CD_3$ ； R^y 是 2-羥基乙基、 CF_3 、異丙基、環丙基、甲基、氯、溴或碘；並且 R^z 是乙氧基、甲氧基、甲基、乙基、氯或 CD_3 、 $-CD_2CD_3$ 、 OCD_3 或 $-O-CD_2CD_3$ 。

【0021】 在第二態樣的一些實施例中， R^x 是甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、氯或 OCD_3 ； R^y 是 2-羥基乙基、 CF_3 、異丙基、環丙基、甲基、氯、溴或碘；並且 R^z 是甲氧基、甲基、氯或 OCD_3 。

【0022】 在第二態樣的一些實施例中， R^x 是甲氧基或 OCD_3 ； R^y 是環丙基或甲基；並且 R^z 是甲氧基或 OCD_3 。

【0023】 在上面第一和第二態樣的一些實施例中，本文公開了化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽，其選自：實例編號 A1、A1a、A1b、A2、A2a、A2b、A3、A4、A5、A6、A6a、A6b、A7、A8、A9、A10、A11、A11a、A11b、A12、A13、A14、A15、A16、A17、A18、A19、A20、A21、A22、A23、A24、A25、A26、A27、A28、A29、A30、A31、A32、A33、A34、A35、A36、A37、A38、A39、A40、A41、A42、A43、A44、A45、A46、A47、A48、A49、A50、A51、A52、A52a、A52b、B1、B2、B3、C1、C2、D1、D2、E1、F1、G1、H1、





【0024】 在上面第一和第二態樣的其他實施例中，本文公開了化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽，其選自：A1a、A2a、A5、A6a、A8、A11、A11b、A18、A20、A22、A33、A34、A36、A46 和 C1。

【0025】 在第三態樣，本文公開了通過向個體投予本文公開的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽來治療該個體的與不期望的 Btk 活性相關的疾病的方法。

【0026】 在第四態樣，本文公開了本文公開的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽，用於在治療與不期望的 Btk 活性相關的疾病中使用。

【0027】 在第五態樣，本文公開了醫藥組合物，其包含治療有效量的本文公開的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽和至少一種醫藥上可接受的載劑。

【圖式簡單說明】

【0028】

圖 1A 顯示了化合物 A1a、A2a 和 A6a 與化合物 176 相比在 PBMC 中的體內 PD 結果。

圖 1B 顯示了化合物 A1a、A2a 和 A6a 與化合物 176 相比在脾臟中的體內 PD 結果。

圖 2A 顯示了化合物 169* 和 167* 與化合物 176 相比在 PBMC 中的體內 PD 結果。

圖 2B 顯示了化合物 169* 和 167* 與化合物 176 相比在脾臟中的體內 PD 結果。

圖 3 顯示了用於確定(S)-組態的化合物 A1a 的單晶。

【實施方式】

【0029】 除非在本文件的其他地方明確定義，否則本文使用的所有其他技術和科學術語具有本發明所屬領域的熟習此項技術者通

常理解的含義。

【0030】 如本文(包括所附申請專利範圍)所使用的，除非上下文另外清楚地指示，否則單數形式的詞語例如「**一個**」、「**一種**」和「**該**」包括它們對應的複數指示物。

【0031】 除非上下文另外清楚地規定，否則術語「**或**」用於表示術語「**和/或**」並且可與其互換使用。

【0032】 術語「**烷基**」是指如下烴基，該烴基選自具有 1-18 個或 1-12 個、1-6 個或 1-4 個碳原子的直鏈和支鏈飽和烴基。烷基基團的例子包括甲基、乙基、1-丙基或正丙基(「**n-Pr**」)、2-丙基或異丙基(「**i-Pr**」)、1-丁基或正丁基(「**n-Bu**」)、2-甲基-1-丙基或異丁基(「**i-Bu**」)、1-甲基丙基或第二丁基(「**s-Bu**」)和 1,1-二甲基乙基或第三丁基(「**t-Bu**」)。烷基基團的其他例子包括 1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和 3,3-二甲基-2-丁基基團。低級烷基意指 1-8 個、較佳地 1-6 個、更佳地 1-4 個碳原子；低級烯基或炔基意指 2-8 個、2-6 個或 2-4 個碳原子。烷基基團可以視情況部分或完全富含氘，例如-CD₃、-CD₂CD₃等。

【0033】 術語「**-O-烷基**」是指如先前所定義通過氧原子與母體分子部分附接的烷基基團。

【0034】 術語「**烯基**」是指如下烴基，該烴基選自包含至少一個

C=C 雙鍵且具有 2-18 個或 2-12 個或 2-6 個碳原子的直鏈和支鏈烴基。烯基基團的例子可以選自乙烯基(ethenyl 或 vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基基團。烯基基團可以視情況部分或完全富含氘。

【0035】術語「**炔基**」是指如下烴基，該烴基選自包含至少一個 C≡C 三鍵且具有 2-18 個或 2-12 個或 2-6 個碳原子的直鏈和支鏈烴基。炔基基團的例子包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基和 3-丁炔基基團。炔基基團可以視情況部分或完全富含氘。

【0036】術語「**環烷基**」是指如下烴基，該烴基選自飽和的和部分不飽和的環狀烴基，包括單環的和多環的(例如雙環的和三環的)基團。例如，環烷基基團可以具有 3-12 個或 3-8 個或 3-6 個碳原子。甚至進一步例如，環烷基基團可以是具有 3-12 個或 3-8 個或 3-6 個碳原子的單環基團。單環的環烷基基團的例子包括環丙基、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、環己二烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基和環十二烷基基團。雙環的環烷基基團的例子包括具有 7-12 個環原子的那些，其排列為選自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]環系統的雙環或排列為選自雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷和雙環[3.2.2]壬烷的橋接雙環的

環。環可以是飽和的或具有至少一個雙鍵(即部分不飽和的)，但不是完全共軛的，並且不是芳香族的，因為本文中定義了芳香族。環烷基基團可以視情況部分或完全富含氘。

【0037】 術語「氘代化合物」是指其中一個或多個碳結合的氫被一個或多個氘替代的化合物。類似地，術語「氘代」在本文中用於修飾化學結構或有機基團或自由基，其中一個或多個碳結合的氫被一個或多個氘替代，例如「氘代-烷基」、「氘代-環烷基」、「氘代-雜環烷基」、「氘代-芳基」、「氘代-嗎啉基」等。例如，上面定義的術語「氘代-烷基」是指如本文所定義的烷基基團，其中至少一個與碳結合的氫原子被氘替代。在氘代烷基基團中，至少一個碳原子與氘結合；並且有可能碳原子與多於一個氘結合；也有可能烷基基團中的多於一個碳原子與氘結合。

【0038】 本文中的術語「芳基」是指選自以下的基團：5 元和 6 元碳環的芳香族環，例如苯基；雙環的環系統，例如 7-12 元雙環的環系統，其中至少一個環是碳環的和芳香族的，選自例如萘和蒽滿；和三環的環系統，例如 10-15 元三環的環系統，其中至少一個環是碳環的和芳香族的，例如蒾。例如，芳基基團選自與 5 元至 7 元環烷基或雜環的環稠合的 5 元和 6 元碳環的芳香族環，該雜環的環視情況包含至少一個選自 N、O 和 S 的雜原子，條件是當碳環的芳香族環與雜環的環稠合時附接點在碳環的芳香族環上，並且當碳環的芳香族環與環烷基基團稠合時附接點可以在碳環的芳香族環上或在環烷基基團上。由經取代的苯衍生物形成並在環原

子上具有自由價的二價自由基被稱為經取代的亞苯基自由基。通過從具有自由價的碳原子上除去一個氫原子而從名稱以「-基」結尾的一價多環的烴自由基衍生的二價自由基通過向對應的一價自由基的名稱添加「-亞基」來命名，例如，具有兩個附接點的萘基基團被稱為亞萘基。然而，芳基不涵蓋雜芳基或與雜芳基重迭，該雜芳基在下面單獨進行定義。因此，如果一個或多個碳環的芳香族環與雜環的芳香族環稠合，則所得的環系統是雜芳基，而不是如本文所定義的芳基。

【0039】 術語「**鹵素**」或「**鹵代**」是指 F、Cl、Br 或 I。

【0040】 術語「**雜烷基**」是指包含至少一個雜原子的烷基。

【0041】 術語「**雜芳基**」是指選自以下的基團：5 元至 7 元芳香族的單環的環，其包含 1 個、2 個、3 個或 4 個選自 N、O 和 S 的雜原子，剩餘的環原子為碳；8 元至 12 元雙環的環，其包含 1 個、2 個、3 個或 4 個選自 N、O 和 S 的雜原子，剩餘的環原子為碳，並且其中至少一個環是芳香族的且至少一個雜原子存在於芳香族環中；以及 11 元至 14 元三環的環，其包含 1 個、2 個、3 個或 4 個選自 N、O 和 S 的雜原子，剩餘的環原子為碳，並且其中至少一個環是芳香族的並且至少一個雜原子存在於芳香族環中。例如，雜芳基基團包括與 5 元至 7 元環烷基環稠合的 5 元至 7 元雜環的芳香族環。對於其中僅一個環包含至少一個雜原子的此類稠合的雙環的雜芳基環系統，附接點可以在雜芳香族環上或在環烷基環上。當雜芳基基團中 S 和 O 原子的總數超過 1 時，彼等雜原子彼此不

相鄰。在一些實施例中，雜芳基基團中 S 和 O 原子的總數不大於 2。在一些實施例中，芳香族雜環中 S 和 O 原子的總數不大於 1。雜芳基基團的例子包括但不限於(從指定為優先次序 1 的連接位置開始編號)吡啶基(例如 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基)、吡啶基、吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,4-咪唑基、咪唑並吡啶基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、三嗪基、苯並噻吩基、呋喃基、苯並呋喃基、苯並咪唑基、吡啶基、異吡啶基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、吡咯基、三唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡咯並吡啶基(例如 1H-吡咯並[2,3-b]吡啶-5-基)、吡啶並吡啶基(例如 1H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)、苯並噁唑基(例如苯並[d]噁唑-6-基)、嘔啶基、嘔啶基、1-氧雜-2,3-二唑基、1-氧雜-2,4-二唑基、1-氧雜-2,5-二唑基、1-氧雜-3,4-二唑基、1-硫雜-2,3-二唑基、1-硫雜-2,4-二唑基、1-硫雜-2,5-二唑基、1-硫雜-3,4-二唑基、呋喃基、苯並呋喃基、苯並苯硫基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、喹啉基、喹啉基、二氮雜萘基、呋喃並吡啶基、苯並噻唑基(例如苯並[d]噻唑-6-基)、吡啶基(例如 1H-吡啶-5-基)和 5,6,7,8-四氫異喹啉。

【0042】 術語「**雜環的**」或「**雜環**」或「**雜環基**」是指如下環，該環選自除了 1 個、2 個、3 個或 4 個選自氧、硫和氮的雜原子之外還包含至少一個碳原子的從 4 元至 12 元單環的、雙環的和三環的、飽和的和部分不飽和的環。「**雜環**」還指與 5 元、6 元、7 元和/或 8 元環烷基、碳環的芳香族環或雜芳香族環稠合的包含至少一個選

自 N、O 和 S 的雜原子的 5 元至 8 元雜環的環，條件是當雜環的環與碳環的芳香族環或雜芳香族環稠合時附接點在雜環的環上，並且當雜環的環與環烷基稠合時附接點可以在環烷基或雜環的環上。

【0043】 「雜環」還指包含至少一個選自 N、O 和 S 的雜原子的脂肪族螺環的環，條件是附接點在雜環的環上。環可以是飽和的或具有至少一個雙鍵(即部分不飽和的)。雜環可以被側氧基取代。附接點可以是雜環的環中的碳或雜原子。雜環不是如本文所定義的雜芳基。雜環的例子包括但不限於(從指定為優先次序 1 的連接位置開始編號)1-吡啶基、2-吡啶基、2,4-咪啶基、2,3-吡啶基、1-六氫吡啶基、2-六氫吡啶基、3-六氫吡啶基、4-六氫吡啶基、2,5-六氫吡嗪基、哌喃基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、氧雜環丙烷基、氮雜環丙烷基、硫雜環丙烷基、吡啶基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、1,2-二硫雜環丁烷基、1,3-二硫雜環丁烷基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、硫代嗎啉基、噻噁烷基、六氫吡嗪基、高六氫吡嗪基、高六氫吡啶基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、1,4-氧硫雜環己烷基、1,4-二氧雜環庚烷基、1,4-氧雜硫雜環庚烷基、1,4-氧雜氮雜環庚烷基、1,4-二硫雜環庚烷基、1,4-硫雜氮雜環庚烷基和 1,4-二氮雜環庚烷、1,4-二噻烷基、1,4-氮硫雜環己烷基 (azathianyl)、氧氮呋基、二氮呋基、硫氮呋基、二氫噻吩基、二氫哌喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫噻喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-

哌喃基、4H-哌喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、吡唑啉基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫雜環戊烷基(dithiolanyl)、吡唑啉基、咪唑啉基、嘧啶酮基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基和氮雜雙環[2.2.2]己烷基。經取代的雜環還包括被一個或多個側氧基部分取代的環系統，例如六氫吡啶基 N-氧化物、嗎啉基-N-氧化物、1-側氧基-1-硫代嗎啉基和 1,1-二側氧基-1-硫代嗎啉基。

【0044】 本文中的術語「**稠環**」是指多環的環系統，例如雙環的或三環的環系統，其中兩個環僅共同享有兩個環原子和一個鍵。稠環的例子可以包括：稠合的雙環的環烷基環，例如如上所述的具有從 7 個至 12 個環原子的那些，其排列為選自 [4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6] 和 [6,6] 環系統的雙環的環；稠合的雙環的芳基環，例如如上所述的 7 元至 12 元雙環的芳基環系統；稠合的三環的芳基環，例如如上所述的 10 元至 15 元三環的芳基環系統；稠合的雙環的雜芳基環，例如如上所述的 8 元至 12 元雙環的雜芳基環；稠合的三環的雜芳基環，例如如上所述的 11 元至 14 元三環的雜芳基環；以及如上所述的稠合的雙環的或三環的雜環基環。

【0045】 當化合物含有烯烴雙鍵時，除非另外指明，否則此類雙鍵意味著包括 E 和 Z 兩種幾何異構物。

【0046】 一些化合物可能存在氫的不同附接點，稱為互變異構物。例如，包含羰基-CH₂C(O)-基團(酮式)的化合物可以經歷互變異構以形成羥基-CH=C(OH)-基團(烯醇式)。適用時，也旨在包括酮式和

烯醇式兩者(單獨地以及它們的混合物)。

【0047】 「**醫藥上可接受的鹽**」是指保留了本發明的化合物的生物有效性和特性並且由合適的無毒有機或無機酸或者有機或無機鹼形成的習知酸加成鹽或鹼加成鹽。另外，如果獲得作為酸加成鹽的化合物，則可以通過將酸鹽的溶液鹼化來獲得游離鹼。相反，如果產物是游離鹼，則可以按照用於從鹼化合物製備酸加成鹽的習知程序，通過將游離鹼溶解於合適的有機溶劑中並用酸處理該溶液來產生加成鹽，例如醫藥上可接受的加成鹽。熟習此項技術者將認識到可以在沒有過度實驗的情況下使用各種合成方法來製備無毒的醫藥上可接受的加成鹽。

【0048】 當應用於動物、人、實驗個體、細胞、組織、器官或生物流體時，術語「**投予**」(**administration**，**administering**)、「**治療**」(**treating** 和 **treatment**)意指外源性藥劑、治療劑、診斷劑或組合物與該動物、人、個體、細胞、組織、器官或生物流體的接觸。細胞的治療涵蓋試劑與該細胞的接觸，以及試劑與流體的接觸，其中該流體與該細胞接觸。術語「**投予**」和「**治療**」還意指通過試劑、診斷劑、結合化合物或者通過另一種細胞對例如細胞的體外和離體治療。本文中的術語「**個體**」包括任何生物體，較佳地為動物、更佳地為哺乳動物(例如，大鼠、小鼠、狗、貓、兔子)且最佳地為人。

【0049】 「**有效量**」是指至少一種化合物和/或其至少一種立體異構物和/或其至少一種醫藥上可接受的鹽的如下量，該量可有效「治療」個體的疾病或失調，並且將在很大程度上引起正在尋求的組

織、系統、動物或人的生物學或醫學反應，例如當投予時，足以防止正被治療的病症或失調的一種或多種症狀的發展或者在一定程度上減輕正被治療的病症或失調的一種或多種症狀。治療有效量將端視化合物、疾病及其嚴重性和待治療的哺乳動物的年齡、體重等而變化。

【0050】 術語「至少一個取代基」包括例如從 1 個至 4 個、例如從 1 個至 3 個、進一步如 1 個或 2 個取代基，這視可用的化合價而定。例如，本文中的「至少一個取代基 R^{16} 」包括從 1 個至 4 個、例如從 1 個至 3 個、進一步如 1 個或 2 個選自如本文公開的 R^{16} 列表的取代基。

【0051】 本文公開的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽可以用於治療如下疾病，該疾病選自過敏性疾病、自身免疫性疾病、發炎疾病、癌症或其兩種或更多種的組合。本文公開的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽還可以用於治療 B 細胞增生性疾病。具體地，B 細胞增生性疾病是 B 細胞惡性腫瘤，選自淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、毛細胞白血病(HCL)、伯基特樣白血病(BL)或其兩種或更多種的組合。

【0052】 實例

【0053】 以下實例旨在僅僅是示例性的，並且不應被認為以任何

方式進行限制。已經努力確保關於所使用的數字(例如，量、溫度等)的準確性，但是應該考慮到一些實驗誤差和偏差。除非另有說明，否則溫度以攝氏度計。試劑購自商業供應商，例如西格瑪奧德里奇公司(Sigma-Aldrich)、阿法埃莎公司(Alfa Aesar)或東京化成工業株式會社(TCI)，並且除非另有說明，否則使用此等試劑而無需進一步純化。

【0054】 除非另有說明，否則下面列出的反應在氮氣或氬氣的正壓力下或在無水溶劑中用乾燥管進行；反應燒瓶配有橡膠隔片用於經由注射器引入受質和試劑；並且玻璃器皿是烘乾的和/或熱乾的。

【0055】 在以 400 MHz 運行的 Agilent 儀器上記錄 ^1H NMR 光譜。使用 CDCl_3 、 CD_2Cl_2 、 CD_3OD 、 D_2O 、 d_6 -DMSO、 d_6 -丙酮或 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 作為溶劑並且使用四甲基矽烷(0.00 ppm)或殘留溶劑(CDCl_3 ：7.25 ppm； CD_3OD ：3.31 ppm； D_2O ：4.79 ppm； d_6 -DMSO：2.50 ppm； d_6 -丙酮：2.05； $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ：2.05)作為參考標準來獲得 ^1H NMR 光譜。當報告峰多重性時，使用以下縮寫：s(單峰)、d(二重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、qn(五重峰)、sx(六重峰)、m(多重峰)、br(寬峰)、dd(雙二重峰)、dt(雙三重峰)。當給出時，耦合常數以赫茲(Hz)報告。

【0056】 LC-MS 光譜儀(Agilent 1260)檢測器：MWD(190-400 nm)，質量檢測器：6120 SQ

移動相：A：含0.1%甲酸的乙腈，B：含0.1%甲酸的水

柱：Poroshell 120 EC-C18，4.6×50 mm，2.7 μm

梯度法：流速：1.8 mL/min

時間(min)	A(%)	B(%)
0.00	5	95
1.5	95	5
2.0	95	5
2.1	5	95
3.0	5	95

【0057】 在柱(150 × 21.2 mm ID，5 μm，Gemini NX- C18)上以 20 mL/min 的流速、注射體積 2 ml、在室溫下和在 214 nm 和 254 nm 的 UV 檢測下進行製備型 HPLC。

【0058】 在以下實例中，使用以下縮寫：

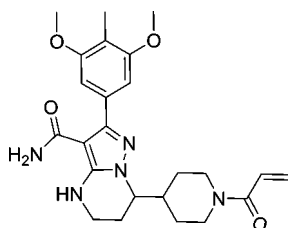
AcOH或HOAc	乙酸
aq.	水性
鹽水	飽和氯化鈉水溶液
DCM	二氯甲烷
C ₂ H ₅ I	碘乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMAC	二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞砜
EA	乙酸乙酯
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽

	酸鹽
EtOH	乙醇
h	小時
H ₂ O ₂	過氧化氫
HOBt	羥基苯並三唑
MeOH	甲醇
MsOH	甲磺酸
n-BuLi	正丁基鋰
NCS	N-氯代琥珀醯亞胺
NH ₄ Cl	氯化銨
Pd/C	鈀碳粉
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀
Pd(OH) ₂ /C	氫氧化鈀碳粉
PE	石油醚
pH	-lg(氫離子濃度)
Pre-TLC	製備型薄層層析法
RT	室溫
sat.	飽和的
t-Bu ₃ P	三第三丁基磷烷
THF	四氫呋喃

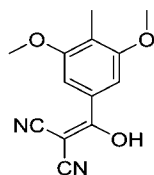
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸

【0059】 A 系列的實例：

【0060】 實例 A1：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



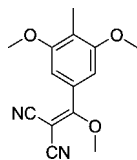
【0061】 步驟 1：2-((3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)(羥基)亞甲基)丙二腈



【0062】 向 3,5-二甲氧基-4-甲基苯甲酸(5.0 g, 25 mmol)、丙二腈(1.65 g, 25 mmol)、HOBT(3.4 g, 25 mmol)和 EDCI(5.37 g, 25 mmol)在 EA(200 mL)中的混合物中添加 TEA(7.5 g, 75 mmol)。將反應在室溫攪拌 10 h。將混合物過濾，並且將濾液通過飽和 NaHCO₃(50 mL)和 H₂O(50 mL)洗滌，然後與 1.5 N HCl(50 mL)一起攪拌 30 min，用 NaCl(50 mL)洗滌並蒸發以給出呈黃色固體的產物(5.1 g, 80%)。

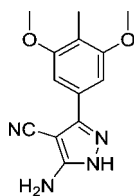
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.87 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 1.99 (s, 3H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 244.9。

【0063】 步驟 2：2-((3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈



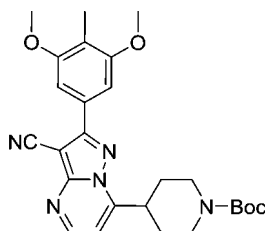
【0064】 將 2-((3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)(羥基)亞甲基)丙二腈 (5.0 g, 20 mmol)在三甲氧基甲烷(50 mL)中的溶液在 100°C 攪拌 10 h, 然後蒸發以給出呈棕色油狀物的粗產物(5.5 g)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 259.1。

【0065】 步驟 3：5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0066】 在 0°C 向 2-((3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(5.0 g, 19 mmol)在 EtOH(50 mL)中的溶液中添加水合肼(2.0 mL)。然後允許反應溫熱至室溫並攪拌 2 h。將混合物蒸發以給出呈棕色油狀物的粗產物(6.0 g)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 259.1。

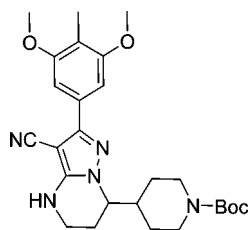
【0067】 步驟 4：4-(3-氰基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)吡唑並 [1,5-a]嘓啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0068】 向 5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (3.0 g, 11.6 mmol)在甲苯(50 mL)和 AcOH(10 mL)中的溶液中添加

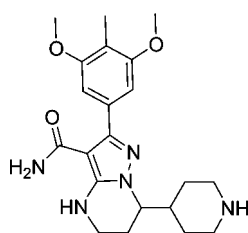
(E)-4-(3-(二甲基氨基)丙烯醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(參考：PCT/CN2016/095510, 3.27 g, 11.6 mmol)。將反應在 110°C 攪拌 16 h。將反應冷卻至室溫並在減壓下蒸發。將 EA(30 mL)添加到殘餘物中。將固體通過過濾收集並乾燥以給出呈黃色固體的產物(2.0 g, 36%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 477.8。

【0069】 步驟 5：4-(3-氰基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



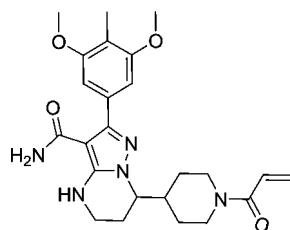
【0070】 經 30 min 向 4-(3-氰基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 4.1 mmol)在 MeOH(500 mL)中的懸浮液中按份添加 NaBH₄(465 mg, 12.5 mmol)。將反應在室溫攪拌 2 h。當體系變澄清時，起始材料被消耗，將混合物蒸發，將殘餘物在 DCM(500 mL)與 H₂O(300 mL)之間分配。將有機相蒸發以給出呈淺黃色固體的粗產物(2.3 g)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 481.8。

【0071】 步驟 6：2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



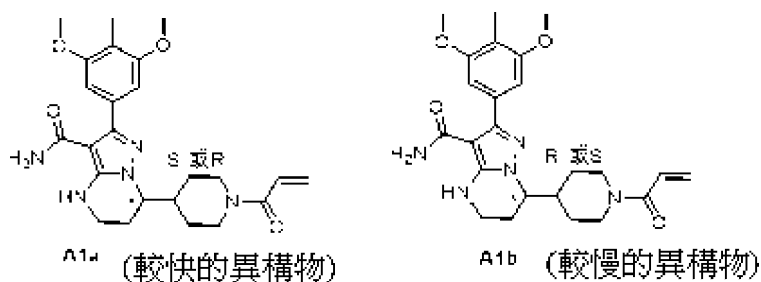
【0072】 在 100°C 將 4-(3-氰基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (2.3 g, 4.78 mmol) 在甲磺酸 (5 mL) 中的溶液加熱 2 h。然後將反應冷卻至室溫並逐滴添加至飽和的 NaHCO₃ (100 mL) 和 DCM (50 mL) 的體系中。將有機相用飽和 NaCl (50 mL) 洗滌，蒸發以給出所希望的呈淺黃色固體的產物 (1.5 g, 78.6%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 399.8。

【0073】 步驟 7: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0074】 在 0°C 經 3 min 向 2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺 (1.5 g, 3.9 mmol) 在飽和的 NaHCO₃ (20 mL) 和 DCM (50 mL) 中的混合物中逐滴添加丙烯醯氯 (354 mg, 3.9 mmol)。允許反應溫熱至室溫並攪拌 2 h。然後將有機相用飽和的 NH₄Cl (30 mL) 和飽和的 NaCl (30 mL) 洗滌，蒸發並通過急驟柱層析法 (用 DCM : MeOH = 50 : 1 溶離) 純化以產生化合物 (400 mg, 23.4%)。

【0075】 實例 A1a 和 A1b: (S 或 R)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺和 (R 或 S)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

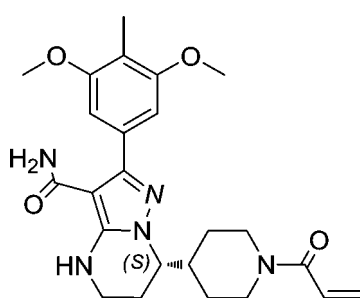


通過手性製備型 HPLC 分離兩種鏡像異構物 **A1a**(較快的異構物) 和 **A1b**(較慢的異構物)。手性分離條件如下所示。在 6.4 min 的保留時間溶離出較快的鏡像異構物，給出 185 mg 的產物。在 8.2 min 的保留時間溶離出較慢的鏡像異構物，給出 181 mg 的產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.4, Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.54-4.36 (m, 1H), 4.17-3.97 (m, 2H) , 3.78 (s, 6H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.07-2.88 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.52 (m, 3H), 1.37-1.13 (m, 2H) 。 MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 453.8 。

柱	CHIRAL ART Cellulose-SB
柱尺寸	2 cm × 25 cm , 5 um
注射	0.5 mL
移動相	Hex : EtOH = 50 : 50
流速	20 ml/min
波長	UV 220 nm
溫度	25°C

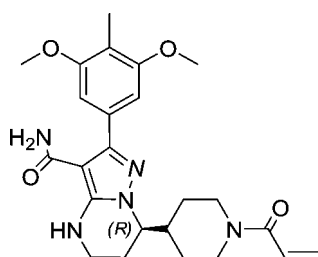
樣品溶液	45.6 mg/ml在MeOH : DCM = 1 : 1中
Prep-HPLC設備	Prep-Gilson-HPLC

【0076】 如圖 3 中所示，通過 X 射線單晶繞射證實更有效的化合物 A1a 的絕對立體化學在手性碳原子上是(S)-組態。在 Bruker D8 VENTURE(Cu/K α 輻射， $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)繞射儀上進行資料收集，並用 APEX3 軟體包對其進行分析。將 Flack 參數精修到 0.00(4)。



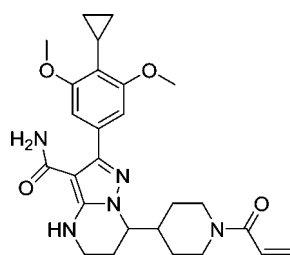
A1a

【0077】 因此，化合物 A1b 的絕對立體化學被指定為(R)-組態。

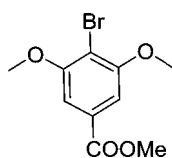


A1b

【0078】 實例 A2: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺

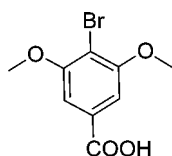


【0079】 步驟 1：4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯



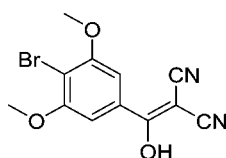
【0080】 將 4-溴-3,5-二羥基苯甲酸甲酯(10 g, 40.5 mmol)、 CH_3I (14.2 g, 101.2 mmol)、 K_2CO_3 (16.8 g, 121.5 mmol)在 100 mL 的 DMF 中的混合物在 50°C 加熱 16 h。在冷卻至室溫之後，將混合物倒入 200 mL 的水中，用 EA(100 mL \times 3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮以給出呈灰白色固體的產物(10.5 g, 94.6%)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 274.7 和 276.7。

【0081】 步驟 2：4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸



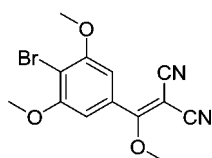
【0082】 將 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(10.5 g, 38.2 mmol)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.8 g, 114.5 mmol)在 THF(80 mL)和 H_2O (80 mL)中的混合物加熱至回流持續 16 h。將混合物在減壓下濃縮以去除有機溶劑，將殘餘物用 6 N HCl 調節至 $\text{pH} = 1-2$ ，用 EA(10 mL \times 3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的產物(8.2 g, 82.2%)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 260.7 和 262.7。

【0083】 步驟 3：2-((4-溴-3,5-二甲氧基苯基)(羥基)亞甲基)丙二腈



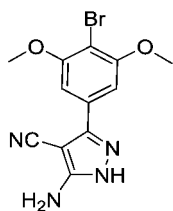
【0084】 將 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸(7.5 g, 28.7 mmol)、丙二腈(1.89 g, 28.7 mmol)、EDCI(5.51 g, 28.7 mmol)、HOBT(3.87 g, 28.7 mmol)和 TEA(5.80 g, 28.7 mmol)在 EA(100 mL)中的混合物在室溫攪拌 16 h。然後將混合物用 6 N HCl(100 mL)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的產物(8.0 g, 90.3%)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 308.7 和 310.7。

【0085】 步驟 4：2-((4-溴-3,5-二甲氧基苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈



【0086】 將 2-((4-溴-3,5-二甲氧基苯基)(羥基)亞甲基)丙二腈(8.0 g, 25.9 mmol)在 $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (100 mL)中的溶液加熱至回流持續 4 h。然後將混合物濃縮以給出呈棕色油狀物的粗產物(8.2 g, 98.1%)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 312.7 和 314.7。

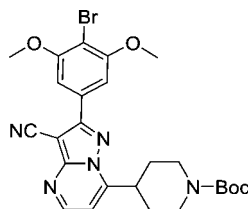
【0087】 步驟 5：5-胺基-3-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈



【0088】 將 2-((4-溴-3,5-二甲氧基苯基)(甲氧基)亞甲基)丙二腈(8.2 g, 25.4 mmol)和水合肼(5.0 mL)在 EtOH(50 mL)中的混合物在室溫攪拌 2 h。然後將混合物過濾以給出呈黃色固體的產物(5.5

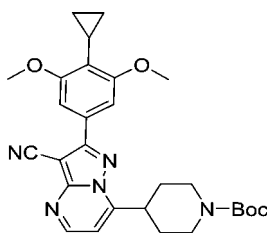
g, 67.1%)。

【0089】 步驟 6: 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡唑並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0090】 將 5-胺基-3-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (5.5 g, 17.0 mmol) 和 4-(3-(二甲基胺基)丙烯醯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (參考: PCT/CN2016/095510, 4.8 g, 17.0 mmol) 在 HOAc (10 mL) 和 甲苯 (50 mL) 中的混合物加熱至 100°C 持續 16 h。然後將混合物過濾以給出呈黃色固體的產物 (6.5 g, 70.3%)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 542.2 和 544.1。

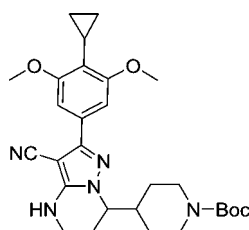
【0091】 步驟 7: 4-(3-氰基-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基)吡唑並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0092】 在 N_2 氣氛下將 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡唑並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (500 mg, 0.90 mmol)、環丙基硼酸 (150 mg, 1.80 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0.90 mmol) 和 K₃PO₄ (570 mg, 2.70 mmol) 在二噁烷 (50 mL) 中的混合物加熱至 100°C 持續 16 h。將混合物過濾，濃縮並通過矽膠柱

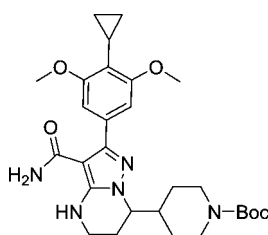
層析法(使用 EA/PE(1/1)作為溶離液)純化，以提供呈黃色固體的產物(150 mg，33.0%)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 504.3。

【0093】 步驟 8：4-(3-氰基-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基))-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0094】 在 H₂ 氣囊下將 4-(3-氰基-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基))吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，0.30 mmol)、10% w/w Pd/C(50 mg)在 MeOH(20 mL)和 DCM(20 mL)中的混合物攪拌 16 h。將混合物過濾，濃縮以給出呈黃色固體的產物(120 mg，80%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 508.3。

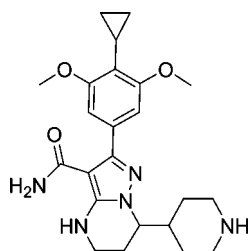
【0095】 步驟 9：4-(3-胺基甲醯基-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基))-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0096】 在 65°C 向 4-(3-氰基-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基))-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(120 mg，0.24 mmol)、DMSO(2 mL)、水性 NaOH(3N，2 mL)在 EtOH(20 mL)中的混合物中緩慢添加 H₂O₂(2 mL，30%溶液)。將反

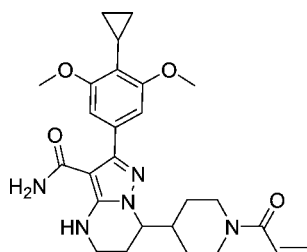
應混合物在 65°C 攪拌 1 h，冷卻至室溫，濃縮以去除 EtOH。將殘餘物在水(50 mL)與 EA(50 mL)之間分配。將水相用 EA(50 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮以給出呈黃色固體的產物(80 mg, 63.5%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 526.3。

【0097】 步驟 10: 2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0098】 將 4-(3-胺基甲醯基-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(80 mg, 0.15 mmol)在 TFA/DCM(5 mL/15 mL)中的溶液在室溫攪拌 16 h。將混合物濃縮以去除溶劑，並且將殘餘物在 NaHCO₃ 水溶液(50 mL)與 DCM(50 mL)之間分配。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮以獲得呈黃色固體的產物(55 mg, 85.9%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 426.3。

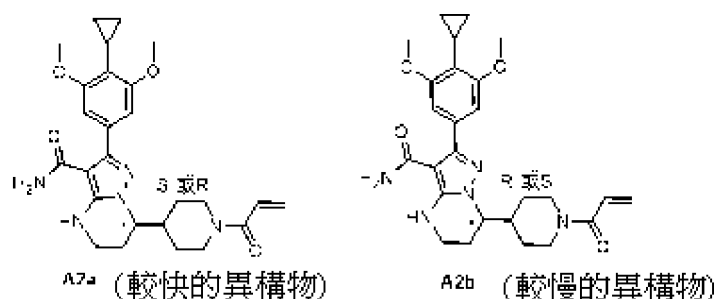
【0099】 步驟 11: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0100】 在室溫向 2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基)-7-(六氫吡啶-

4-基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(55 mg, 0.13 mmol)、
 NaHCO₃(56 mg, 0.65 mmol)在 DCM(10 mL)和 H₂O(10 mL)中的混
 合物中添加丙烯醯氯(14 mg, 0.16 mmol)。在反應完成之後，將有
 機層經 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮並通過 Prep-TLC(DCM : MeOH= 20 : 1)
 進一步純化以提供產物(40 mg, 64.5%)。¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.68
 (s, 2H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.8 Hz, 1H),
 4.54-4.40 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.50-3.20 (m,
 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-
 1.81 (m, 3H), 1.77-1.10 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.82-0.68 (m,
 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 480.2。

【0101】 實例 **A2a** 和 **A2b** : (S 或 R)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-
 基)-2-(4-環丙基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧
 啶-3-甲醯胺和(R 或 S)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基
 -3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

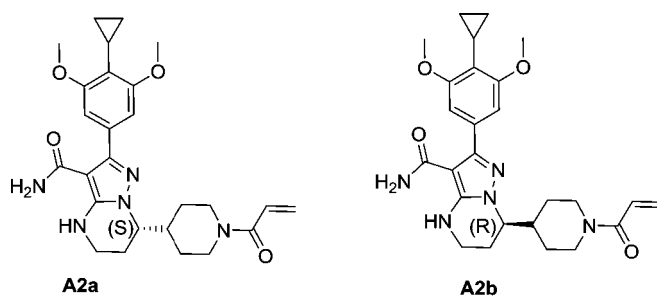


【0102】 通過手性製備型 HPLC 分離兩種鏡像異構物 **A2a**(較快
 的異構物)和 **A2b**(較慢的異構物)。手性分離條件如下所示。在 7.2
 min 的保留時間溶離出較快的鏡像異構物，給出 231 mg。在 10.0

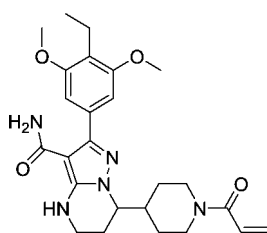
min 的保留時間溶離出較慢的鏡像異構物，給出 236 mg。

柱	CHIRAL ART Cellulose-SB
柱尺寸	2 cm × 25 cm , 5 um
注射	0.6 mL
移動相	CO ₂ : MeOH = 50 : 50
流速	40 ml/min
波長	UV 220 nm
溫度	25°C
樣品溶液	24.3 mg/ml在MeOH中
Prep-HPLC設備	Prep-SFC80

【0103】 將 **A2a** 指定為(S)-組態並且將 **A2b** 指定為(R)-組態：

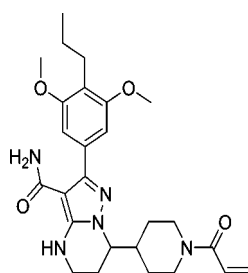


【0104】 實例 A3: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-乙基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



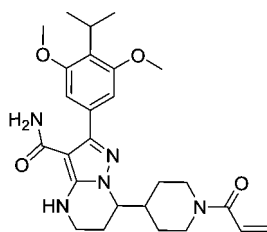
【0105】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和 4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷合成實例 A3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.76 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.03 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.56 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.27-1.47 (m, 5H), 1.32-1.09 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 468.2。

【0106】 實例 A4: 7-(1-丙炔基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-丙基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺



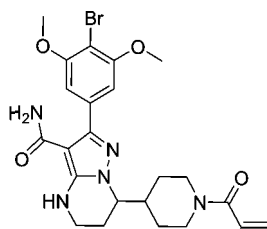
【0107】 由於在 4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷中的雜質((E)-4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷)，實例 A4 是當製備 A3 時的副產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.76 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.03 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.52-4.36 (m, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.04-2.85 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.28-1.48 (m, 5H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.32-1.08 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 482.3。

【0108】 實例 A5: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-異丙基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

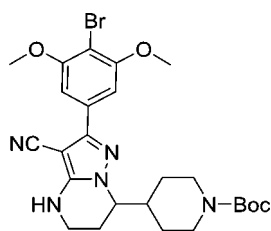


【0109】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷合成實例 A5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.07-2.89 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.30-1.50 (m, 5H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.35-1.13 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 482.2。

【0110】 實例 A6: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

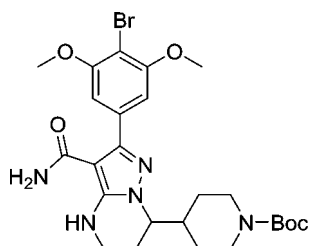


【0111】 步驟 1: 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0112】 向 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(2.0 g, 3.70 mmol)在 MeOH(100 mL)和 DCM(100 mL)中的混合物溶液中按份添加 NaBH₄(1.4 g, 37.0 mmol), 然後將混合物在室溫攪拌 2 h。將反應用 H₂O(100 mL)驟冷, 濃縮以去除有機溶劑。將殘餘物用 EA(50 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 濃縮以提供呈黃色固體的產物(1.65 g, 81.7%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 546.1 和 548.1。

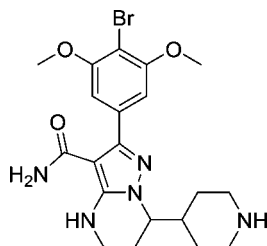
【0113】 步驟 2: 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-胺基甲醯基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0114】 在 65°C 向 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.65 g, 3.02 mmol)、DMSO(10 mL)和水性 NaOH(3 N, 10 mL)在 EtOH(50 mL)中的溶液中緩慢添加 H₂O₂(10 mL, 30%溶液)。將反應混合物在 65°C 攪拌 1 h。然後將混合物濃縮以去除 EtOH。將殘餘物在水(50 mL)與 EA(50 mL)之間分配, 將水相用 EA(50 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥並且濃縮以提供呈

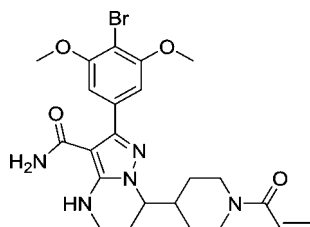
黃色固體的粗產物(1.05 g, 61.8%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 564.1 和 566.1。

【0115】 步驟 3：2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0116】 將 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-胺基甲醯基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.05 g, 1.86 mmol)在 TFA/DCM(5 mL/50 mL)中的溶液在室溫攪拌 16 h。將混合物濃縮以去除溶劑，並且將殘餘物在飽和 NaHCO_3 (50 mL) 與 DCM(50 mL)之間分配。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的粗產物(680 mg, 82.6%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 464.1 和 466.1。

【0117】 步驟 4：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

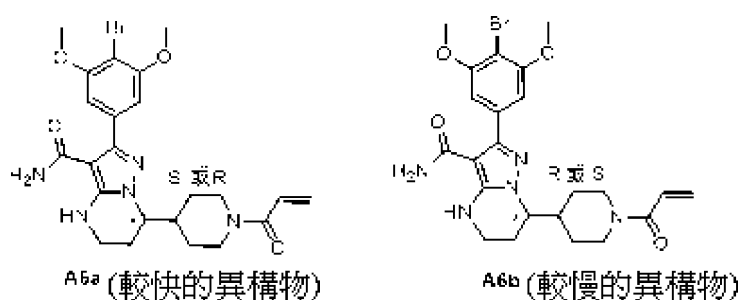


【0118】 在環境溫度向 2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(680 mg, 1.47 mmol)在飽和的 NaHCO_3 (100 mL)和 DCM(100 mL)中的溶液中添加丙烯

醯氯(160 mg, 1.76 mmol), 將反應在環境溫度攪拌約 1 h。將水相用 DCM(50 mL × 3)萃取, 將合併的有機相用飽和的 NaCl(50 mL)洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾燥, 濃縮並通過矽膠柱層析法(100-200 目, 溶離液: MeOH : DCM = 1 : 50)純化以提供產物(550 mg, 72.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.83 (s, 2H), 6.77 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.37-1.13 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 518.1 和 520.1。

【0119】 實例 **A6a** 和 **A6b**: (S 或 R)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺和(R 或 S)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

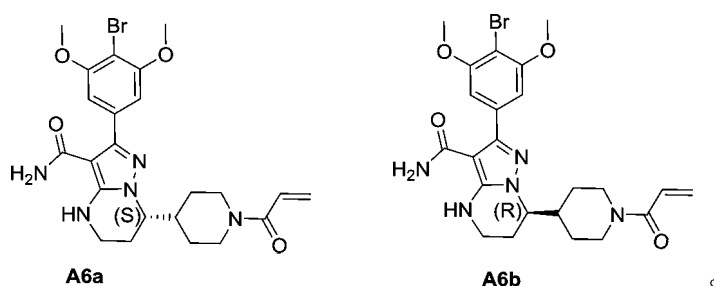


【0120】 通過手性製備型 HPLC 分離兩種鏡像異構物 **A6a**(較快的異構物)和 **A6b**(較慢的異構物)。手性分離條件如下所示。在 3.2 min 的保留時間溶離出較快的鏡像異構物, 給出 294 mg。在 4.0

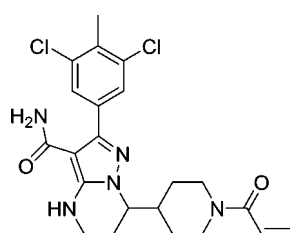
min 的保留時間溶離出較慢的鏡像異構物，給出 310 mg。

柱	CHIRAL ART Cellulose-SB
柱尺寸	2 cm × 25 cm , 5 um
注射	1.0 mL
移動相	CO ₂ : MeOH = 50 : 50
流速	45 ml/min
波長	UV 254 nm
溫度	25°C
樣品溶液	24.5 mg/ml在MeOH中
Prep-HPLC設備	Prep-SFC80

【0121】 將 **A6a** 指定為(S)-組態並且將 **A6b** 指定為(R)-組態：

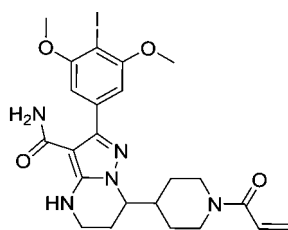


【0122】 實例 **A7**: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二氯-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



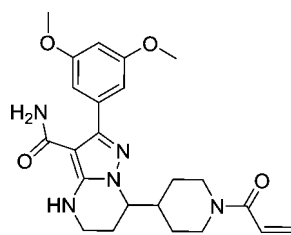
【0123】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 3,5-二氯-4-甲基苯甲酸合成實例 A7。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (s, 2H), 6.86-6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.07-2.89 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35-2.12 (m, 1H), 2.10-1.82 (m, 2H), 1.78-1.45 (m, 2H), 1.37-1.10 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 462.1。

【0124】 實例 A8: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-碘-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



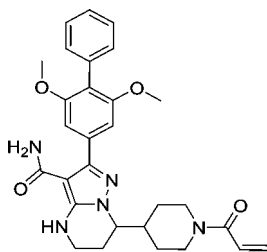
【0125】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 4-碘-3,5-二甲氧基苯甲酸合成實例 A8。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.07 (dd, J = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.31-1.12 (m, 7H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 565.0。

【0126】 實例 A9: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0127】 實例 A9 是當製備實例 A8 時的副產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.85-6.74 (m, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.06 (dd, J = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.17-3.95 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.07-2.87 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.10-1.84 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 1H), 1.35-1.12 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 439.4。

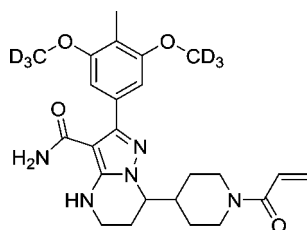
【0128】 實例 A10：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(2,6-二甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



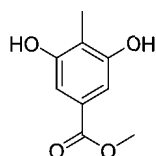
【0129】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氨基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和苯基硼酸合成實例 A10。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39-7.24 (m, 5H), 6.85 (s, 2H), 6.82-6.71 (m, 2H), 6.07 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 2H)。MS (ESI, m/e)

[M+1]⁺ 516.2。

【0130】 實例 A11：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-雙(甲氧基-d3)-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺

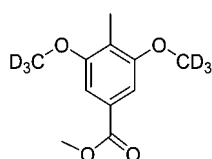


【0131】 步驟 1：3,5-二羥基-4-甲基苯甲酸甲酯



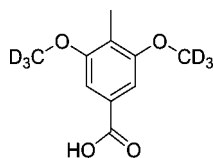
【0132】 將 3,5-二羥基-4-甲基苯甲酸 (4.7 g, 27.9 mmol) 和 H₂SO₄ (1.0 mL) 在甲醇 (50 mL) 中的混合物溶液在 60°C 攪拌隔夜。然後將混合物溶液濃縮，並且將殘餘物溶解於 EA (100 mL) 中，用飽和的 NaHCO₃ 溶液 (100 mL × 3) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出產物 (4.93 g, 96.8%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 183.1。

【0133】 步驟 2：3,5-雙(甲氧基-d3)-4-甲基苯甲酸甲酯



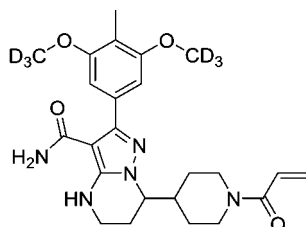
【0134】 將 3,5-二羥基-4-甲基苯甲酸甲酯 (5.27 g, 28.9 mmol)、CD₃I (9.24 g, 63.7 mmol) 和 K₂CO₃ (9.97 g, 72.3 mmol) 在 DMF (50 mL) 中的混合物溶液在室溫攪拌 16 h。然後將混合物溶液濃縮並且通過矽膠層析法 (用 EA/PE = 1/5 溶離) 進一步純化，以給出呈白色固體的產物 (5.3 g, 84.8%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 217.1。

【0135】 步驟 3：3,5-雙(甲氧基-d3)-4-甲基苯甲酸



【0136】 將 3,5-雙(甲氧基-d3)-4-甲基苯甲酸甲酯(5.3 g, 24.5 mmol)和 NaOH 溶液(17 mL, 3N)在 THF(17 mL)中的混合物溶液在 60°C 攪拌 2 h。然後將混合物溶液濃縮。並且將殘餘物調節至 pH 值 4-5, 用 EA(20 mL × 3)萃取。將合併的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以給出呈黃色固體的產物(4.9 g, 98.4%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 203.1。

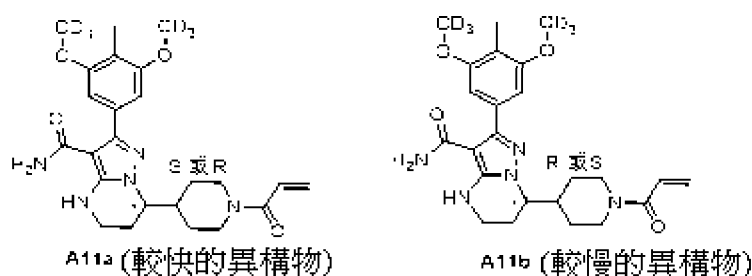
【0137】 步驟 4：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-雙(甲氧基-d3)-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺



【0138】 然後, 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作, 在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下, 由 3,5-雙(甲氧基-d3)-4-甲基苯甲酸合成實例 A11。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.86-6.72 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.06 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.18-3.96 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.07-2.89 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.50 (m, 3H), 1.35-1.14 (m, 2H)。

【0139】 實例 A11a 和 A11b：(S 或 R)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-

基)-2-(3,5-雙(甲氧基-d3)-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺和(R 或 S)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-雙(甲氧基-d3)-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



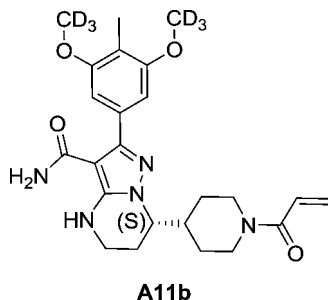
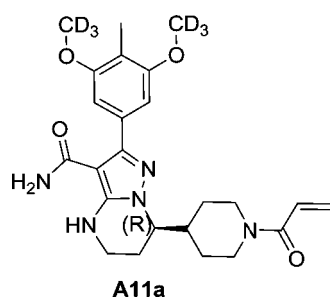
【0140】 通過手性製備型 HPLC 分離兩種鏡像異構物 **A11a**(較快的異構物)和 **A11b**(較慢的異構物)。手性分離條件如下所示。在約 2.0 min 的保留時間溶離出較快的鏡像異構物。在約 2.6 min 的保留時間溶離出較慢的鏡像異構物

柱	CHIRALPAK ID
柱尺寸	2 cm × 5 cm , 5 um
注射	1 mL
移動相	(Hex : DCM = 3 : 1) : IPA = 50 : 50
流速	16 ml/min
波長	UV 220 nm
溫度	25°C
樣品溶液	26.25 mg/ml在EtOH : DCM = 3 : 1中

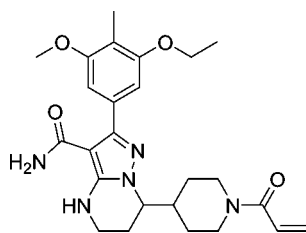
Prep-HPLC設備

Prep-Gilson-HPLC

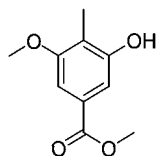
【0141】 將 **A11a** 指定為(R)-組態並且將 **A11b** 指定為(S)-組態：



【0142】 實例 **A12**：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-乙氧基-5-甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺

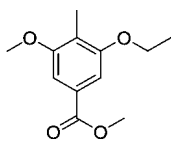


【0143】 步驟 1：3-羥基-5-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯



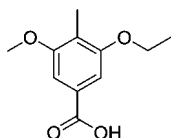
【0144】 向 3,5-二羥基-4-甲基苯甲酸甲酯(3.0 g, 16.4 mmol)和 K_2CO_3 (4.52 g, 32.8 mmol)在 DMF(30 mL)中的混合物溶液中添加 CH_3I (2.45 g, 17.3 mmol)。然後將混合物在室溫攪拌 72 h，在減壓下濃縮。向殘餘物中添加 EA(100 mL)，用水(100 mL × 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮並通過矽膠柱層析法(200-300 目，溶離液：PE : EA = 5 : 1)純化以給出呈白色固體的產物(1.1 g, 34%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 197.1。

【0145】 步驟 2：3-乙氧基-5-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯



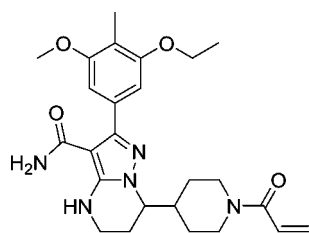
【0146】 向 3-羥基-5-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯(1.1 g, 5.6 mmol)和 K_2CO_3 (1.05 g, 6.7 mmol)在 DMF(30 mL)中的混合物溶液中添加 C_2H_5I (1.55 g, 11.2 mmol)。然後將混合物在室溫攪拌 16 h，在減壓下濃縮。向殘餘物中添加 EA(100 mL)，用水(20 mL \times 3)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出產物(1.2 g, 95.2%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 225.1。

【0147】 步驟 3：3-乙氧基-5-甲氧基-4-甲基苯甲酸



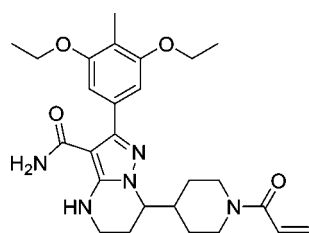
【0148】 將 3-乙氧基-5-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯(1.2 g, 5.4 mmol)和 NaOH(3.6 mL, 3N)在 THF(5 mL)和 H_2O (1 mL)中的混合物溶液在室溫攪拌 16 h，並且然後加熱至 $60^\circ C$ 持續 2 h。然後將混合物溶液用 6N HCl 酸化並用 EA(20 mL \times 3)萃取。將有機層合併，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的產物(1.1 g, 97.8%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 211.1。

【0149】 步驟 4：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-乙氧基-5-甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0150】 然後，按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 3-乙氧基-5-甲氧基-4-甲基苯甲酸合成實例 A12。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.07 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.59-4.39 (m, 1H), 4.19-3.91 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.36-3.23 (m, 2H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.97-1.52 (m, 3H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H) 1.36-1.12 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 468.2。

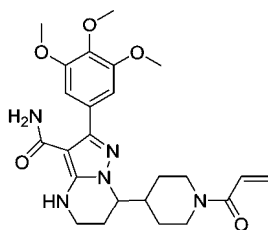
【0151】 實例 A13：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二乙氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0152】 按照與實例 A11 中的彼等類似的操作，由 3,5-二羥基-4-甲基苯甲酸甲酯合成實例 A13。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.07 (dd, J = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.55-4.39 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 6H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.08-2.90 (m, 1H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H),

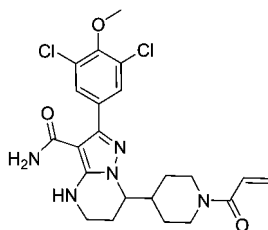
1.96-1.51 (m, 3H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.41-1.09 (m, 2H)。

【0153】 實例 A14: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0154】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 3,4,5-三甲氧基苯甲酸合成實例 A15。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.34-1.16 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 470.2。

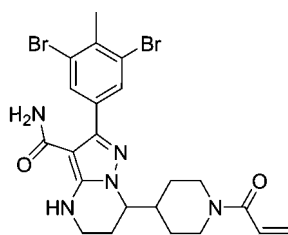
【0155】 實例 A15: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0156】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酸合成實例 A15。將

NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 2H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H), 5.45 (br s, 2H), 4.88-4.64 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.17-2.92 (m, 1H), 2.75-2.26 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 1H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 478.1。

【0157】 實例 A16：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二溴-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

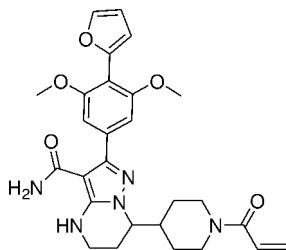


【0158】 按照與實例 A1 中的彼等類似的操作，由 3,5-二溴-4-甲基苯甲酸合成實例 A16。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.43 (br s, 2H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.54-4.41 (m, 1H), 4.15-3.93 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34-2.17 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 552.0。

【0159】 實例 A17：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,4,5-三氯苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

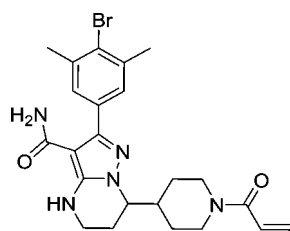
1.77-1.64 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 526.4 。

【0163】 實例 A19：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-(呋喃-2-基)-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



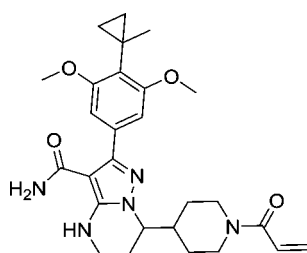
【0164】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和呋喃-2-基硼酸合成實例 A19。將 NaBH₄ 用於還原步驟。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.56-6.53 (m, 1H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.92 (br s, 3H), 4.57-4.42 (m, 1H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.36-1.15 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 506.2 。

【0165】 實例 A20：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

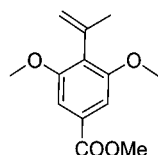


【0166】 按照與實例 A1 中的彼等類似的操作，由 4-溴-3,5-二甲基苯甲酸合成實例 A20。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 16.2, 10.6 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 16.2, 1.6 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.55-4.41 (m, 1H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 1H), 1.36-1.10 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 486.2。

【0167】 實例 A21：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-(1-甲基環丙基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



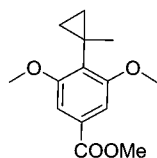
【0168】 步驟 1：3,5-二甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯



【0169】 向 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(3.1 g, 11.3 mmol)在二噁烷(50 mL)和飽和的 K₂CO₃(50 mL)中的溶液中添加 4,4,5,5-四甲

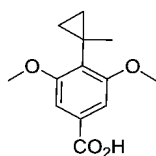
基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(2.3 g, 13.5 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(830 mg, 1.13 mmol), 將反應氣氛用 N₂ 交換三次, 溫熱至 90°C, 攪拌約 16 h。冷卻至環境溫度, 將混合物用 EA(30 mL × 3)萃取, 將合併的有機相用飽和的 NaCl(20 mL)洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以給出呈黑色油狀物的粗產物(4.0 g), 將其通過矽膠柱層析法(100-200 目, 溶離液: PE : EA = 10 : 1)純化以提供呈白色固體的產物(2.6 g, 97.7%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 237.1。

【0170】 步驟 2: 3,5-二甲氧基-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸甲酯



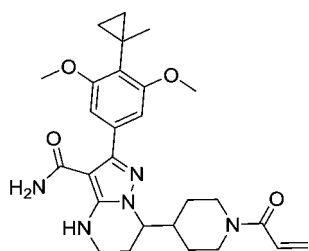
【0171】 向 3,5-二甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(2.3 g, 9.75 mmol)在甲苯(50 mL)中的溶液中添加 CH₂I₂(13.1 g, 48.7 mmol), 將反應冷卻至 0°C-5°C, 攪拌約 15 min, 向反應中逐滴添加 ZnEt₂(97.5 mL, 97.5 mmol, 1 M 在正己烷中), 將反應緩慢溫熱至環境溫度, 攪拌約 16 h。將 CH₂I₂(6.0 g, 22.4 mmol)添加到反應中, 將反應在環境溫度再攪拌約 16 h。將反應在減壓下濃縮以去除溶劑, 將殘餘物在 EA(30 mL)與飽和的 NH₄Cl(30 mL)之間分配, 將水相用 EA(30 mL × 3)萃取, 將合併的有機相用飽和的 NaCl(10 mL)洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 濃縮並通過矽膠柱層析法(200-300 目, 溶離液: PE : EA = 10 : 1)純化以給出呈黃色油狀物的產物(1.8 g, 65.7%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 251.1。

【0172】 步驟 3：3,5-二甲氧基-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸



【0173】 向 3,5-二甲氧基-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸甲酯(1.8 g, 7.20 mmol)在 THF(30 mL)和 H₂O(10 mL)中的溶液中添加 LiOH·H₂O(1.52 g, 36.0 mmol)，將反應溫熱至 60°C 持續約 6 h。將反應冷卻至環境溫度，在減壓下濃縮以去除 THF，將殘餘物用 3 N HCl 調節至 pH 值 2-3，將水相用 EA(30 mL × 3)萃取，將合併的有機相用飽和的 NaCl(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的粗產物(1.5 g, 88.3%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 237.1。

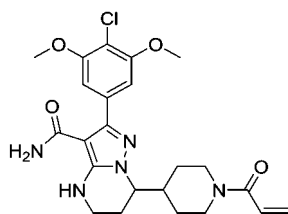
【0174】 步驟 4：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-(1-甲基環丙基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺



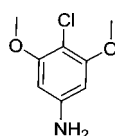
【0175】 然後，按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 3,5-二甲氧基-4-(1-甲基環丙基)苯甲酸合成實例 A21。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.78 (dd, J = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.32-3.25 (m, 2H),

3.05-2.90 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.34-2.15 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.35-1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.68-0.59 (m, 4H) 。 MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 494.2 。

【0176】 實例 A22：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺

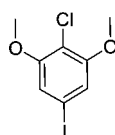


【0177】 步驟 1：4-氯-3,5-二甲氧基苯胺



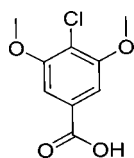
【0178】 經 10 min 向 3,5-二甲氧基苯胺(20.0 g, 130 mmol)在 AcOH(50 mL)中的溶液中按份添加 NCS(17.0 g, 130 mmol)。將混合物在室溫攪拌 16 h。將反應倒入 DCM(200 mL)和 H₂O(200 mL)中，將有機相用飽和的 NaCl(100 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸發以給出粗產物，將其通過矽膠柱層析法(PE : EA = 12 : 1)純化以給出所希望的呈白色固體的產物(3.2 g, 13.1%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.96 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 188.1 。

【0179】 步驟 2：2-氯-5-碘-1,3-二甲氧基苯



【0180】 在 0°C-5°C 向 4-氯-3,5-二甲氧基苯胺(2.0 g, 10.70 mmol) 在 H₂O(30 mL)和濃 H₂SO₄(3.0 mL)中的溶液中添加 NaNO₂(1.11 g, 16.04 mmol)在水(6.0 mL)中的溶液，將反應在 0°C-5°C 攪拌約 30 min，在 80°C 將溶液添加到 KI(7.11 g, 42.80 mmol)和 I₂(1.36 g, 5.35 mmol)在 H₂O(30 mL)和濃 H₂SO₄(3.0 mL)中的預先溫熱的混合物中，將所得混合物在 80°C 攪拌約 30 min。允許反應冷卻至環境溫度，添加飽和的 Na₂S₂O₃(100 mL)以將反應驟冷。將混合物用 EA(30 mL × 3)萃取，將合併的有機相用飽和的 NaCl(20 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濃縮並通過矽膠柱層析法(200-300 目，溶離液：PE : EA = 10 : 1)純化以給出呈白色固體的產物(2.1 g, 65.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (s, 2H), 3.84 (s, 6H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 298.9。

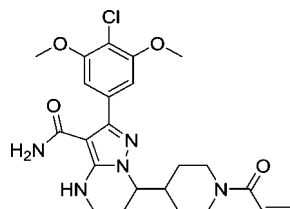
【0181】 步驟 3：4-氯-3,5-二甲氧基苯甲酸



【0182】 在 -78°C 向 2-氯-5-碘-1,3-二甲氧基苯(2.2 g, 7.38 mmol) 在 THF(50 mL)中的溶液中添加 n-BuLi(5.5 mL, 8.86 mmol, 1.6 M 在己烷中)，將反應在 -78°C 攪拌約 30 min，在用無水 CaCl₂ 乾燥之後將 CO₂ 鼓入反應中。將反應在 -78°C 攪拌約 30 min，然後溫熱至環境溫度，在減壓下濃縮以去除溶劑，使殘餘物在 EA(50 mL) 與水(20 mL)之間分配，將水相用 3 N HCl 調節至 pH 值 2-3，並用 EA(30 mL × 3)萃取。將合併的有機相用飽和的 NaCl(15 mL)洗

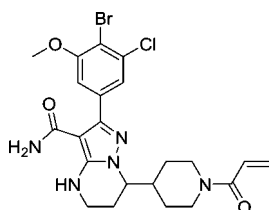
滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出呈淡黃色固體的粗產物(2.0 g, 99.0%)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 217.1。

【0183】 步驟 4：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-氯-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

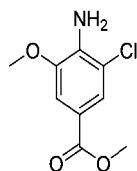


【0184】 然後，按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 4-氯-3,5-二甲氧基苯甲酸合成實例 A22。將 NaBH_4 用於還原步驟。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.87 (s, 2H), 6.79 (dd, $J = 16.4, 10.4$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.07 (dd, $J = 16.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.36-1.14 (m, 2H)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 474.1。

【0185】 實例 A23：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3-氯-5-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

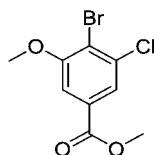


【0186】 步驟 1：4-胺基-3-氯-5-甲氧基苯甲酸甲酯



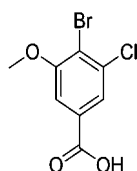
【0187】 將 4-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(9.06 g, 50 mmol)和 NCS(7.34 g, 55 mmol)在 CH₃CN(50 mL)中的混合物溶液在室溫攪拌 16 h。將混合物溶液用飽和的 NaHCO₃(50 mL)和飽和的 NaCl(50 mL × 2)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的粗產物(10.2 g, 94.4%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 216.0。

【0188】 步驟 2：4-溴-3-氯-5-甲氧基苯甲酸甲酯



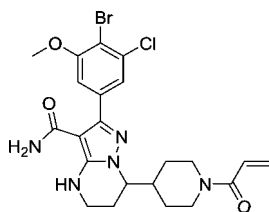
【0189】 向 4-胺基-3-氯-5-甲氧基苯甲酸甲酯(2.16 g, 10.0 mmol)在 CH₃CN(120 mL)和水(12 mL)中的溶液中添加 CuBr₂(3.04 g, 13.6 mmol)和亞硝酸第三丁酯(2.0 mL, 17.0 mmol)。將所得混合物溶液溫熱至 60°C，攪拌約 1 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並在 EA(150 mL)與水(30 mL)之間分配，將有機層用鹽水(60 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出棕色油狀物，將其通過矽膠柱層析法(200-300 目，溶離：EA：PE = 0-30%)純化，以給出呈白色固體的產物(5.3 g, 84.8%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 278.9 和 280.9。

【0190】 步驟 2：4-溴-3-氯-5-甲氧基苯甲酸



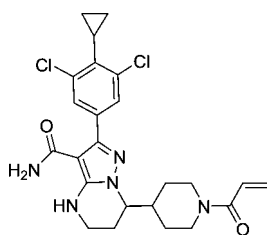
【0191】 向 4-溴-3-氯-5-甲氧基苯甲酸甲酯(2.5 g, 8.9 mmol)在 EtOH(20 mL)中的溶液中添加 NaOH(6.0 mL, 3 N), 將反應在回流攪拌持續約 2 h。將反應在減壓下濃縮以去除 EtOH, 將殘餘物用 3 N HCl 調節至 pH 值 1-2, 將水相用 EA(50 mL × 3)萃取, 將合併的有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮以給出呈白色固體的粗產物(2.16 g, 91.3%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 264.9 和 266.9。

【0192】 步驟 3: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3-氯-5-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



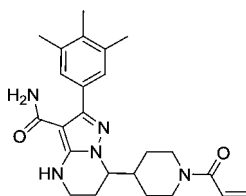
【0193】 然後, 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作, 在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下, 由 4-溴-3-氯-5-甲氧基苯甲酸合成實例 23。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.07 (dd, J = 16.4, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.08 (br s, 2H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.34-3.24 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.35-2.16 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.37-1.12 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 522.1 和 524.0。

【0194】 實例 A24: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二氯-4-環丙基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

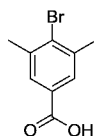


【0195】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二氯苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(一種來自 A18 的中間物)和環丙基硼酸合成實例 A24。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (s, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.07 (dd, J = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 488.1。

【0196】 實例 A25: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,4,5-三甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



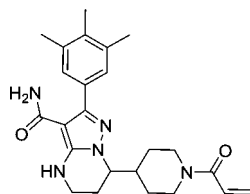
【0197】 步驟 1: 4-溴-3,5-二甲基苯甲酸



【0198】 向 NaOH(40 mL, 25%在 H₂O 中)的溶液中添加 4-溴-3,5-二甲基苄腈(2.0 g, 9.52 mmol)，將反應溫熱至 95°C，攪拌約 17

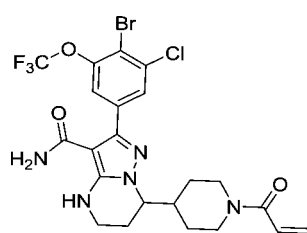
h。冷卻至環境溫度，將溶液用 12 N HCl 調節至 pH 值 1-2，將固體通過過濾收集以給出呈白色固體的粗產物(2.3 g, 99.0%)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 228.3 和 230.3。

【0199】 步驟 2: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,4,5-三甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

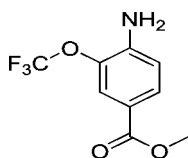


【0200】 然後，按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(一種來自 A20 的中間物)和甲基硼酸合成實例 A25。將 NaBH₄ 用於還原步驟。將 MsOH 用於氰基水解步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 2H), 6.66-6.49 (m, 2H), 6.25 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.55-5.00 (m, 2H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.19-3.96 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.14-2.94 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 422.2。

【0201】 實例 A26: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

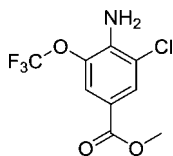


【0202】 步驟 1：4-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯



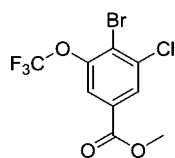
【0203】 向 4-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸(10.0 g, 45.3 mmol)在 MeOH(120 mL)中的溶液中逐滴添加 SOCl₂(10 mL),將反應在 60°C 攪拌約 16 h。將反應冷卻至環境溫度,在減壓下濃縮以去除溶劑,將殘餘物在 EA(80 mL)與 H₂O(20 mL)之間分配,將有機相用飽和的 NaHCO₃(20 mL × 2)和鹽水(20 mL)洗滌,經無水 Na₂SO₄ 乾燥,過濾並濃縮以給出呈棕色固體的粗產物(9.8 g, 92.2%)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 236.0。

【0204】 步驟 2：4-胺基-3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯



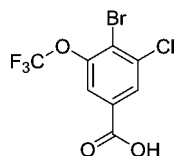
【0205】 向 4-胺基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(4.7 g, 20.0 mmol)在 CH₃CN(100 mL)中的溶液中添加 DMAC(10 mL)和 NCS(2.94 g, 22.0 mmol),將反應溫熱至 70°C,攪拌約 2 h。將反應冷卻至環境溫度,在減壓下濃縮以去除 CH₃CN,將殘餘物用 EA(80 mL)稀釋,將溶液用 H₂O(20 mL × 5)和鹽水(20 mL)洗滌,經無水 Na₂SO₄ 乾燥,過濾,濃縮並通過矽膠柱層析法(200-300 目,溶離液 PE:EA = 4:1)純化以給出呈黃色固體的產物(4.8 g, 89.0%)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 270.0。

【0206】 步驟 3：4-溴-3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯



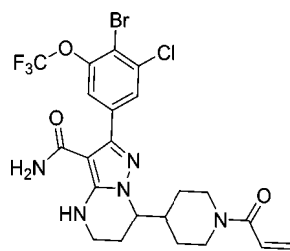
【0207】 向 4-氨基-3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(2.4 g, 8.92 mmol)在 CH₃CN(50 mL)和 H₂O(5 mL)中的溶液中添加 CuBr₂(2.79 g, 12.49 mmol), 然後在室溫將亞硝酸第三丁酯(1.56 g, 15.2 mmol)逐滴添加到反應中, 將反應溫熱至 60°C, 攪拌約 2 h。將反應冷卻至室溫, 在減壓下濃縮以去除大部分溶劑, 將殘留混合物用 DCM(20 mL × 2)萃取, 將合併的有機層濃縮並通過矽膠柱層析法(100-200 目, 溶離液: EA : DCM = 1 : 4)純化以給出呈黃色固體的產物(2.5 g, 84.5%)。

【0208】 步驟 4: 4-溴-3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲酸



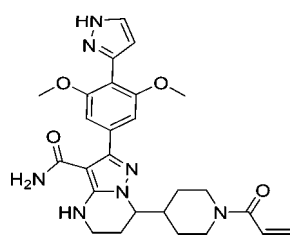
【0209】 向 4-溴-3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(2.5 g, 8.9 mmol)在 MeOH(30 mL)和 THF(20 mL)中的溶液中添加 NaOH(20 mL, 3 N 在水中), 將反應在室溫攪拌約 1 h。將反應在減壓下濃縮以去除有機溶劑, 將所得溶液冷卻至 0°C-5°C, 用 3 N HCl 調節至 pH 值 1-2, 將固體通過過濾收集以給出呈淺粉色固體的產物(1.6 g, 62.6%)。MS (ESI) m/e [M-1]⁻ 316.8 和 318.8。

【0210】 步驟 5: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0211】 然後，按照與實例 A1 中的彼等類似的操作，由 4-溴-3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲酸合成實例 A26。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 6.60 (br s, 3H), 6.07 (dd, J = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 576.1 和 578.1。

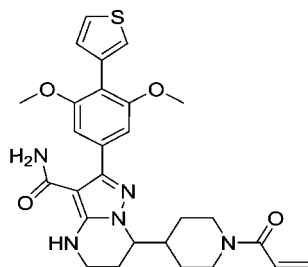
【0212】 實例 A27：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0213】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和 1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1H-吡啶合成實例 A27。將 NaBH₄ 用於還原步驟。將 MsOH 用於氰基水解步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 7.53 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 17.0, 10.4$ Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.07 (dd, $J = 17.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.10-2.91 (m, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 506.2。

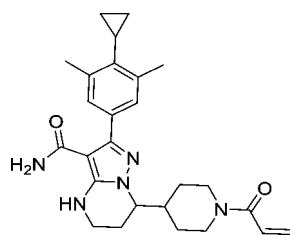
【0214】 實例 A28：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-(苯硫-3-基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0215】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氨基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和苯硫-3-基硼酸合成實例 A28。將 NaBH_4 用於還原步驟。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.44 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.83-6.73 (m, 2H), 6.07 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 1H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 1H), 2.10-1.86 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 2H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 522.2。

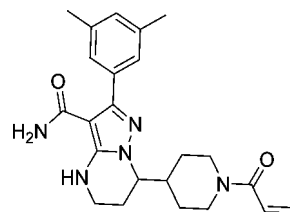
【0216】 實例 A29：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-

3,5-二甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0217】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(一種來自 A20 的中間物)和環丙基硼酸合成實例 29。將 NaBH₄ 用於還原步驟。將 MsOH 用於氰基水解步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.10 (m, 2 H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.38-6.20 (m, 2H), 5.93-5.59 (m, 3H), 4.84-4.68 (m, 1 H), 4.20-3.96 (m, 2 H), 3.60-3.32 (m, 2H), 3.14-2.94 (m, 1 H), 2.90-2.42 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 6H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.87-1.57 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.38-1.23 (m, 2 H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 448.2。

【0218】 實例 A30：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

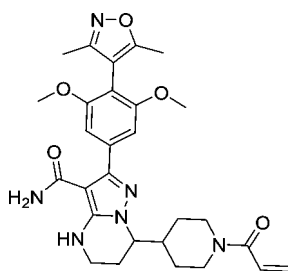


【0219】 實例 A30 是當製備實例 A29 時的副產物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (br s, 2H), 7.20-7.00 (s, 4H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.83-5.58 (m, 2H), 4.88-4.65 (m, 1H), 4.22-3.96 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 2H), 3.14-2.99 (m,

1H), 2.74-2.58 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.22-1.99 (m, 2H), 1.91-1.59 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 1H)。

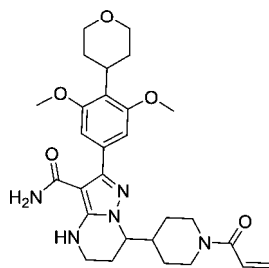
MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 408.2。

【0220】 實例 A31：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

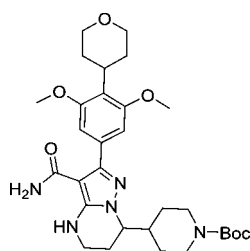


【0221】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸合成實例 A31。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.35 (br s, 2H), 4.87-4.70 (m, 1H), 4.21-4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.17-2.98 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.56-2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 1H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 535.2。

【0222】 實例 A32：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0223】 步驟 1: 4-(3-胺基甲醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

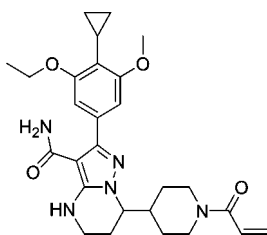


【0224】 向 4-(3-胺基甲醯基-2-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.18 mmol, 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作從 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷製備。將 NaBH₄ 用於還原步驟)在 MeOH(10 mL)中的溶液中添加 Pd(OH)₂/C(50 mg), 將混合物在 H₂ 氣氛下在室溫攪拌約 3 h。然後將反應加熱至 50°C, 攪拌約 50 h。將固體過濾, 並且將濾液在減壓下濃縮以給出呈棕色固體的粗產物(100 mg, 99.0%)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 570.2。

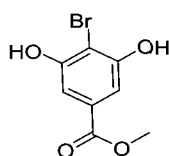
【0225】 然後按照與實例 A2 中的彼等類似的操作, 由 4-(3-胺基甲醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)-4,5,6,7-四

氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯合成實例 A32。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.68 (s, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.56 (dd, J = 16.6, 10.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.34 (br s, 2H), 4.85-4.65 (m, 1H), 4.20-3.97 (m, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.60-3.33 (m, 5H), 3.14-2.95 (m, 1H), 2.67-2.30 (m, 3H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.97-1.75 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.53-1.20 (m, 4H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 524.2。

【0226】實例 A33：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3-乙氧基-5-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

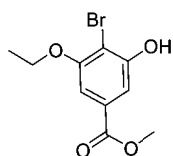


【0227】步驟 1：4-溴-3,5-二羥基苯甲酸甲酯



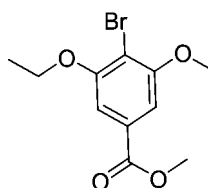
【0228】向 4-溴-3,5-二羥基苯甲酸(50.0 g, 214.6 mmol)在甲醇(500 mL)中的溶液中添加 SOCl₂(20 mL)，將反應混合物在 60°C 攪拌約 3 h。將反應混合物在減壓下濃縮。將殘餘物倒入甲醇(100 mL)和 H₂O(100 mL)中，將溶液在室溫攪拌約 1 h，將沉澱物過濾，收集並在真空中乾燥以提供呈白色固體的產物(55.0 g, 99.0%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 246.9 和 248.9。

【0229】步驟 2：4-溴-3-乙氧基-5-羥基苯甲酸甲酯



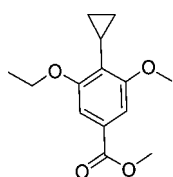
【0230】 向 4-溴-3,5-二羥基苯甲酸甲酯(10.0 g, 40.5 mmol)在 DMF(110 mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (11.2 g, 81.0 mmol)和碘乙烷(3.55 mL, 44.5 mmol), 將反應混合物在環境溫度攪拌約 16 h。添加 EA(300 mL), 將混合物用 H_2O (100 mL \times 2)和飽和的 NaCl(100 mL)洗滌, 濃縮並通過矽膠柱層析法(200-300 目, 溶離液: PE:EA = 10:1)純化以提供呈白色固體的產物(2.3 g, 20.6%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 275.0 和 277.0。

【0231】 步驟 3: 4-溴-3-乙氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯



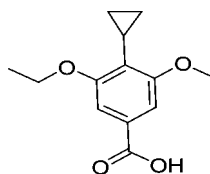
【0232】 向 4-溴-3-乙氧基-5-羥基苯甲酸甲酯(2.3 g, 8.36 mmol)在 DMF(40 mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (2.3 g, 16.73 mmol)和碘甲烷(1.78 g, 12.55 mmol), 將反應在環境溫度攪拌約 60 h。添加 EA(50 mL), 將混合物用 H_2O (30 mL \times 3)和飽和的 NaCl(20 mL)洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮以提供呈白色固體的產物(2.4 g, 96.0%)。

【0233】 步驟 4: 4-環丙基-3-乙氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯



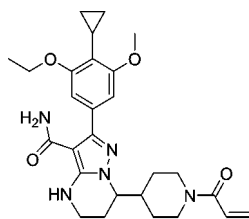
【0234】 向 4-溴-3-乙氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(2.3 g, 7.96 mmol) 在 1,4-二噁烷(30 mL)和 H₂O(10 mL)中的溶液中添加環丙基硼酸(2.15 g, 23.88 mmol)、K₂CO₃(4.4 g, 31.83 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(1.16 g, 1.59 mmol)，將反應氣氛用 N₂ 交換三次，溫熱至 80°C 並攪拌約 20 h。冷卻至環境溫度，將混合物通過矽藻土墊過濾，並將濾液在減壓下濃縮以去除 1,4-二噁烷。將所得混合物用 EA(30 mL × 2)萃取。將合併的有機相用 H₂O(20 mL)洗滌，濃縮並通過矽膠柱層析法(100-200 目，溶離液：PE：EA = 2：1)純化以提供呈白色固體的產物(1.8 g, 90.5%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 251.1。

【0235】 步驟 5：4-環丙基-3-乙氧基-5-甲氧基苯甲酸



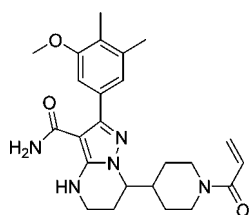
【0236】 向 4-環丙基-3-乙氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(1.8 g, 7.20 mmol)在甲醇(20 mL)中的溶液中添加 3N NaOH(10 mL)，將混合物在環境溫度攪拌約 3 h。將混合物在減壓下濃縮以去除甲醇。將殘餘物用 3 N HCl 調節至 pH 值 2-3。將沉澱物通過過濾收集並在真空中乾燥以給出呈白色固體的產物(1.0 g, 58.6%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 237.1。

【0237】 步驟 6：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3-乙氧基-5-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

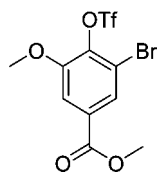


【0238】 然後，按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 4-環丙基-3-乙氧基-5-甲氧基苯甲酸合成實例 A33。將 NaBH_4 用於還原步驟。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.78 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.06 (dd, $J = 2.4, 16.8$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 2.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.14-3.91 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30-1.14 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 494.2。

【0239】 實例 A34：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺



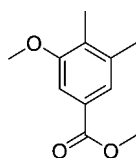
【0240】 步驟 1：3-溴-5-甲氧基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯甲酸甲酯



【0241】 將 3-溴-4-羥基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(13.0 g, 50 mmol)、

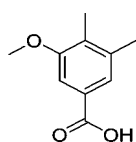
1,1,1-三氟-N-(4-甲氧基苯基)-N-(((三氟甲基)磺醯基)甲磺醯胺(22 g, 60 mmol)和 TEA(10.0 g, 100 mmol)在 DCM(200 mL)中的混合物溶液在室溫攪拌 16 h。然後將混合物溶液濃縮，並且將殘餘物通過矽膠柱層析法(溶離液：EA：PE = 1：10-1：5)純化以給出呈白色固體的產物(18.7 g, 95.5%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 392.9 和 394.9。

【0242】 步驟 2：3-甲氧基-4,5-二甲基苯甲酸甲酯



【0243】 在氮氣氣氛下，將 3-溴-5-甲氧基-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)苯甲酸甲酯(3.93 g, 10 mmol)、甲基硼酸(3.0 g, 50 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(731 mg, 1 mmol)和 Cs₂CO₃(6.5 g, 20 mmol)在 1,4-二噁烷(100 mL)中的混合物溶液在 90°C 攪拌 16 h，然後將反應混合物濃縮並將殘餘物通過矽膠柱層析法(溶離液：EA：PE = 0-30%)純化以給出呈白色固體的產物(1.5 g, 77.3%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 195.1。

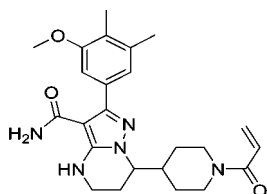
【0244】 步驟 3：3-甲氧基-4,5-二甲基苯甲酸



【0245】 將 3-甲氧基-4,5-二甲基苯甲酸甲酯(2.7 g, 13.9 mmol)和 NaOH(3 N, 10 mL)在乙醇(30 mL)中的混合物溶液在 80°C 攪拌 2 h。然後在真空中去除乙醇，將殘餘物通過 2 N HCl 酸化，用 EA(20

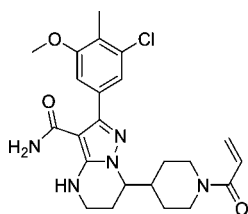
mL × 3) 萃取，將合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以給出呈白色固體的產物(1.78 g, 70.4%)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 181.1。

【0246】 步驟 4：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-甲氧基-4,5-二甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

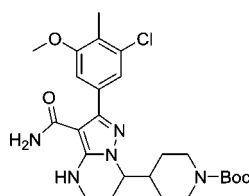


【0247】 然後，按照與實例 A1 中的彼等類似的操作，由 3-甲氧基-4,5-二甲基苯甲酸合成實例 A34。將 Pd/C 用於還原步驟。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.86-4.68 (m, 1H), 4.22-3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 438.2。

【0248】 實例 A35：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-氯-5-甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

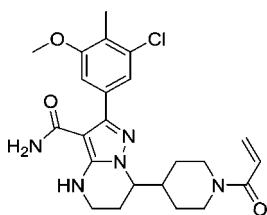


【0249】 步驟 1：4-(3-胺基甲醯基-2-(3-氯-5-甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0250】 將 4-(2-(4-溴-3-氯-5-甲氧基苯基)-3-胺基甲醯基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(568 mg, 1.0 mmol, 來自實例 A23 的中間物)、甲基硼酸(90 mg, 1.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.1 mmol)和 K₂CO₃(276 mg, 2.0 mmol)在二噁烷(10 mL)中的混合物溶液在 N₂ 氣氛下在 90°C 攪拌 16 h。將反應冷卻至環境溫度並在減壓下濃縮以去除二噁烷，將殘餘物溶解於 DCM(50 mL)中。將有機相用水(10 mL × 2)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的產物(470 mg, 93.4%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 504.4。

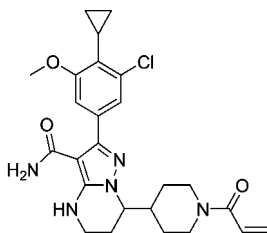
【0251】 步驟 2：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-氯-5-甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0252】 然後按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(3-胺基甲醯基-2-(3-氯-5-甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯合成實例 A35。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.85-4.69 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H),

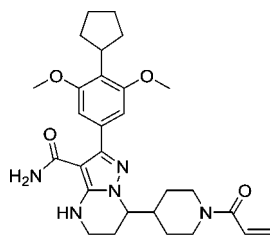
3.15-2.98 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 1H), 2.57-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 458.1。

【0253】 實例 A36：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-氯-4-環丙基-5-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

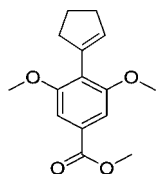


【0254】 按照與實例 A35 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3-氯-5-甲氧基苯基)-3-胺基甲醯基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(來自實例 A23 的中間物)和環丙基硼酸合成實例 A36。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.86-6.71 (m, 1H), 6.07 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.15-3.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.68 -2.50 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.35-1.12 (m, 2H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 484.1。

【0255】 實例 A37：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環戊基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

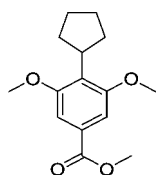


【0256】 步驟 1：4-(環戊-1-烯-1-基)-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯



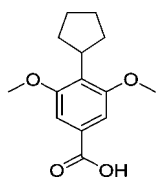
【0257】 將 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(1.0 g, 3.64 mmol)、環戊-1-烯-1-基硼酸(1.24 g, 10.92 mmol)、Pd(OAc)₂(408 mg, 1.82 mmol)、t-Bu₃P(10%在己烷中, 10 mL)和 K₃PO₄(2.32 g, 10.92 mmol)在二噁烷(50 mL)中的混合物在 N₂ 下加熱至 100°C 持續兩天。將混合物過濾，並且將濾液濃縮以獲得粗產物，將其通過矽膠柱層析法(溶離液：EA：PE = 1：10)純化以提供呈黃色固體的產物(240 mg, 25.2%)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 263.2。

【0258】 步驟 2：4-環戊基-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯



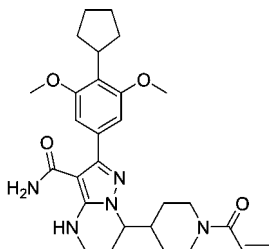
【0259】 將 4-(環戊-1-烯-1-基)-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(240 mg, 0.92 mmol)和 Pd(OH)₂/C(50 mg, 10% w/w)在 MeOH(20 mL)和 DCM(20 mL)中的混合物在 H₂ 氣氛下在室溫攪拌 16 h。將混合物過濾，並且將濾液濃縮以給出呈黃色固體的產物(180 mg, 75%)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 265.2。

【0260】 步驟 3：4-環戊基-3,5-二甲氧基苯甲酸



【0261】 將 4-環戊基-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(500 mg, 1.89 mmol)和 LiOH·H₂O(398 mg, 9.47 mmol)在 THF(10 mL)和 H₂O(10 mL)中的混合物加熱至回流持續 4 h。將混合物冷卻至環境溫度並在減壓下濃縮，將殘餘物用濃 HCl 調節至 pH 值 1-2 並用 EA(20 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的產物(350 mg, 74.0%)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 251.2。

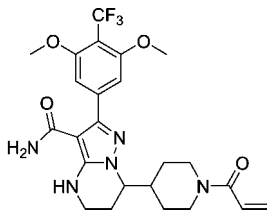
【0262】 步驟 4：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環戊基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺



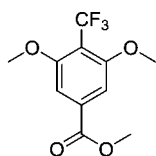
【0263】 然後，按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 4-環戊基-3,5-二甲氧基苯甲酸合成實例 A37。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.06 (dd, J = 16.6, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.95-1.64 (m, 8H), 1.62-1.50 (m, 3H), 1.35-1.12 (m, 2H)。MS (ESI,

m/e) $[M+1]^+$ 508.3。

【0264】 實例 A38：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺

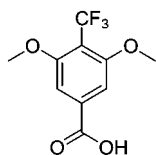


【0265】 步驟 1：3,5-二甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯



【0266】 將 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(1.0 g, 3.64 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(2.3 mL, 18.2 mmol)和 CuI(693 mg, 3.64 mmol)在 DMF(10 mL)中的混合物加熱至 100°C 持續 16 h。將混合物過濾，並且將濾液濃縮以給出粗產物，將其通過矽膠柱層析法(溶離液：EA：PE = 1：10)純化以提供呈灰白色固體的產物(820 mg, 83.2%)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 265.0。

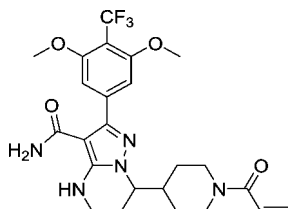
【0267】 步驟 2：3,5-二甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸



【0268】 將 3,5-二甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.5 g, 5.68 mmol)和 LiOH·H₂O(1.2 g, 28.4 mmol)在 THF(20 mL)和 H₂O(20 mL)中的混合物溶液加熱至回流持續 4 h。將混合物冷卻至環境溫度並在減壓下去除 THF，將殘餘物用濃 HCl 調節至 pH 值 1-2 並

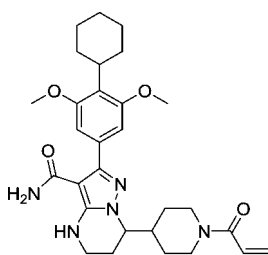
用 EA(20 mL × 3)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的產物(1.2 g, 84.5%)。

【0269】 步驟 3：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0270】 然後，按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 3,5-二甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲酸合成實例 A38。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.93 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 16.7, 11.2 Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.07 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 508.2。

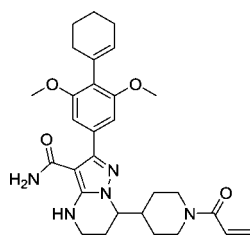
【0271】 實例 A39：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環己基-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0272】 按照與實例 A37 中的彼等類似的操作，由 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯和環己-1-烯-1-基硼酸合成實例 A39。¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.78 (dd, $J = 15.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.06 (dd, $J = 15.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.34-2.15 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.38-1.13 (m, 5H)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 522.2。

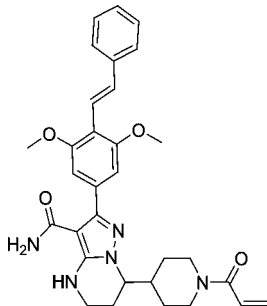
【0273】 實例 A40：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(2,6-二甲氧基-2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯]-4-基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0274】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 2,6-二甲氧基-2',3',4',5'-四氫-[1,1'-聯苯]-4-甲酸(在沒有 $Pd(OH)_2/C$ 還原步驟的情況下從 4-溴-3,5-二甲氧基苯甲酸甲酯和環己-1-烯-1-基硼酸製備的中間物)合成實例 A40。將 $NaBH_4$ 用於還原步驟。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.79 (dd, $J = 16.6, 10.4$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.06 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 4.15-3.92 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.35-1.15 (m, 3H)。MS (ESI, m/e)

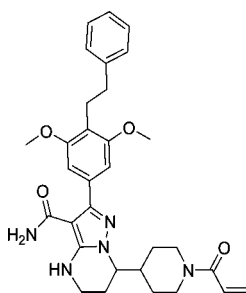
$[M+1]^+$ 520.2。

【0275】 實例 A41: (E)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-苯乙烯基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

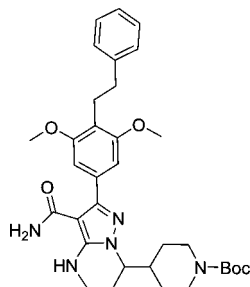


【0276】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和(E)-4,4,5,5-四甲基-2-苯乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷合成實例 A41。將 NaBH_4 用於還原步驟。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.58-7.48 (m, 3H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.83 (s, 2H) 6.82-6.72 (m, 2H), 6.07 (dd, $J = 16.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 542.2。

【0277】 實例 A42: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-苯乙基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

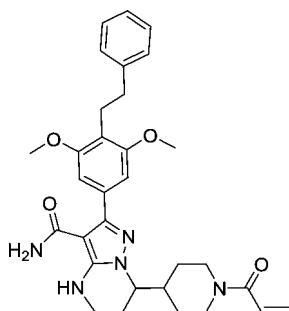


【0278】 步驟 1：4-(3-胺基甲醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-苯乙基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



【0279】 向(E)-4-(3-胺基甲醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-苯乙烯基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(來自實例 41 的中間物，130 mg，0.22 mmol)在乙醇(15 mL)中的溶液中添加 Pd/C(50 mg)，將反應混合物用 H₂ 交換三次，溫熱至 65°C，攪拌約 4 h。進行過濾，將濾液在真空中濃縮以提供呈無色油狀物的產物(100 mg，76.7%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 590.3。

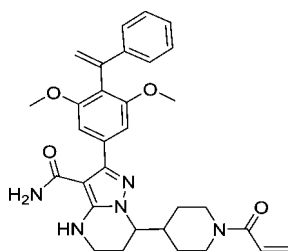
【0280】 步驟 2：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-苯乙基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0281】 然後按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(3-胺基甲醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-苯乙基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯合成實例 A42。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.30-7.24 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 6.84-6.72 (m,

2H), 6.70 (m, 2H), 6.07 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.36-1.13 (m, 2H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 544.2。

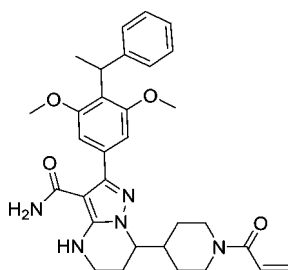
【0282】 實例 A43：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-(1-苯基乙烯基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0283】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氰基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和 4,4,5,5-四甲基-2-(1-苯基乙烯基)-1,3,2-二氧雜環戊硼烷合成實例 A43。將 NaBH_4 用於還原步驟。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.31-7.19 (m, 5 H), 6.83 (s, 2H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.07 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.56-4.43 (m, 1 H), 4.18-4.01 (m, 2 H), 3.65 (s, 6 H), 3.33-3.25 (m, 2 H), 3.08-2.92 (m, 1 H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 1H), 2.12-1.86 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.38-1.16 (m, 2H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 542.2。

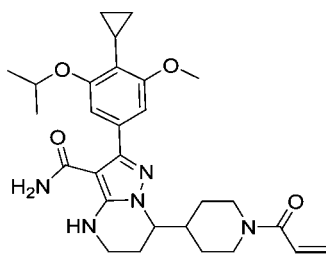
【0284】 實例 A44：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧

基-4-(1-苯基乙基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

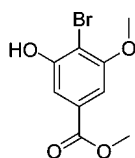


【0285】 按照與實例 A42 中的彼等類似的操作，由 4-(3-胺基甲醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-(1-苯基乙烯基)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯合成實例 A44。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.26-7.18 (m, 4H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.83-6.69 (m, 4H), 6.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.41 (m, 1 H), 4.15-3.97 (m, 2 H), 3.70 (s, 6H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 1 H), 2.63-2.52 (m, 1 H), 2.33-2.16 (m, 1 H), 2.10-1.84 (m, 2 H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.35-1.13 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 544.2。

【0286】 實例 A45：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3-異丙氧基-5-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

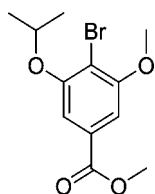


【0287】 步驟 1：4-溴-3-羥基-5-甲氧基苯甲酸甲酯



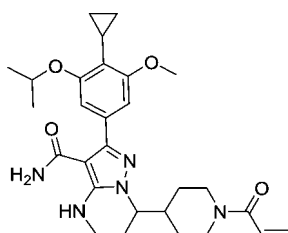
【0288】 向 4-溴-3,5-二羥基苯甲酸(11.6 g, 50.0 mmol)在 DMF(150 mL)中的溶液中添加 CH_3I (14.2 g, 100.0 mmol)和 K_2CO_3 (20.7 g, 150.0 mmol), 將反應在環境溫度攪拌約 60 h。將反應通過水(500 mL)驟冷, 將混合物用 EA(200 mL)萃取。將有機層用水(100 mL \times 2)洗滌, 濃縮並通過矽膠柱層析法(100-200 目, 溶離液: PE:EA = 5:1)純化以給出呈白色固體的產物(1.7 g, 13.1%)。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 260.9 和 262.9。

【0289】 步驟 2: 4-溴-3-異丙氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯



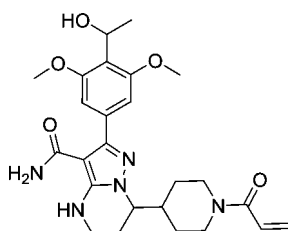
【0290】 向 4-溴-3-羥基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(800 mg, 3.07 mmol)在 DMF(20 mL)中的溶液中添加 2-氯丙烷(585 mg, 6.15 mmol)、 K_2CO_3 (2.13 g, 15.38 mmol)和 KI(100 mg, 0.60 mmol), 將混合物加熱至 70°C , 攪拌約 16 h。將反應冷卻至環境溫度並用 EA(80 mL)和 H_2O (50 mL)分配。將有機層用水(30 mL \times 2)和鹽水(20 mL)洗滌, 濃縮以給出呈淺黃色油狀物的粗產物(800 mg, 86.1%)。

【0291】 步驟 3: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3-異丙氧基-5-甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0292】 然後，按照與實例 A33 中的彼等類似的操作，由 4-溴-3-異丙氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯合成實例 A45。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.4, 10.6 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.07 (dd, J = 16.4, 2.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.59-4.43 (m, 2H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 1 H), 2.63-2.53 (m, 1 H), 2.30-2.16 (m, 1 H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.34-1.15 (m, 8H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H)。
MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 508.3。

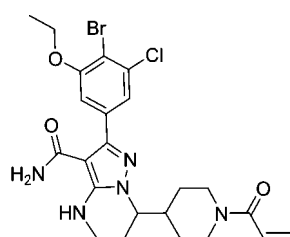
【0293】 實例 A46：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-(1-羥基乙基)-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



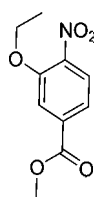
【0294】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-3-氨基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯和 4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷合成作為副產物(羥基基團從腓基團的水解步驟引入)的實例 A46。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.79 (dd, J = 16.4, 10.6, Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.06 (dd, J = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1 H), 4.32 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.78 (s, 6H),

3.31-3.25 (m, 2H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.10-1.84 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35-1.14 (m, 2H) 。 MS (ESI) m/e [M-17]⁺ 466.2 。

【0295】 實例 A47: 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3-氯-5-乙氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺

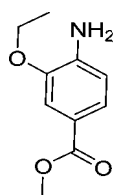


【0296】 步驟 1: 3-乙氧基-4-硝基苯甲酸甲酯



【0297】 向 3-乙氧基-4-硝基苯甲酸甲酯(19.7 g, 100 mmol)和碳酸鉀(41.4 g, 300 mmol)在 DMF(500 mL)中的溶液中添加碘乙烷(15.5 g, 100 mmol)。將混合物在室溫攪拌 16 h。去除溶劑，將 H₂O(100 mL)添加到殘餘物中。將固體通過過濾收集並蒸發以給出灰色固體(19.0 g, 84.4%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 226.1 。

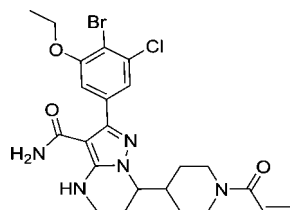
【0298】 步驟 2: 4-胺基-3-乙氧基苯甲酸甲酯



【0299】 向 3-乙氧基-4-硝基苯甲酸甲酯(10.0 g, 44.4 mmol)在

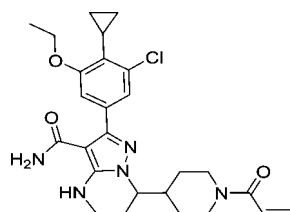
MeOH(100 mL)中的溶液中添加 Pd/C(3.0 g)。在氫氣的保護下，將混合物在室溫攪拌 16 h。通過過濾去除固體，並將濾液蒸發以給出呈無色油狀物的產物(8.0 g, 93.2%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 196.1。

【0300】 步驟 3：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3-氯-5-乙氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

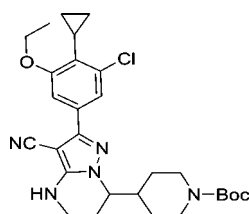


【0301】 然後，按照與實例 A23 中的彼等類似的操作，由 4-胺基-3-乙氧基苯甲酸甲酯合成實例 A47。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.30 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.07 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.57-4.37 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32-1.14 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 536.1。

【0302】 實例 A48：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-氯-4-環丙基-5-乙氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

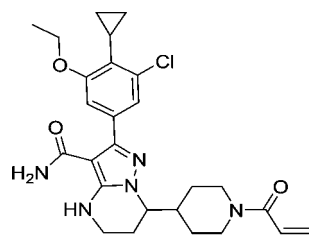


【0303】 步驟 1：4-(2-(3-氯-4-環丙基-5-乙氧基苯基)-3-氰基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

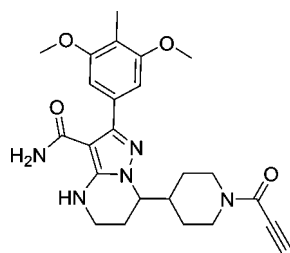


【0304】 向 4-(2-(4-溴-3-氯-5-乙氧基苯基)-3-氰基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.53 mmol, 來自實例 A47 的中間物)、環丙基硼酸(55 mg, 63.6 mmol)和 K_3PO_4 (374 mg, 1.76 mmol)在 1,4-二噁烷(100 mL)中的溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0.04 mmol)。將混合物在 90°C 攪拌 16 h。將反應用 EA(100 ml)和 H_2O (100 ml)驟冷，將有機相用飽和的 NH_4Cl (50 mL)和飽和的 $NaCl$ (100 ml)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥並蒸發以給出呈黑色固體的粗產物(200 mg, 72.2%)。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+$ 526.2。

【0305】 步驟 2：7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3-氯-4-環丙基-5-乙氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



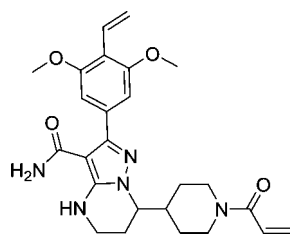
【0306】 然後按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-(2-(3-氯-4-環丙基-5-乙氧基苯基)-3-氰基-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯合成實例 A48，將 $NaBH_4$ 用於還原步驟。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.14 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.63-6.52 (m, 1H), 6.26 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.63-5.43



【0310】 在 0°C 向丙炔酸(175 mg, 2.5 mmol)在 DCM(30 mL)中的溶液中逐滴添加草醯二氯(1.0 mL), 將溶液在 0°C 攪拌 2 h。去除溶劑並將殘餘物溶解於 DCM(2.0 mL)中, 將溶液添加到 2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-7-(六氫吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(200 mg, 0.5 mmol, 來自實例 A1 的中間物)和 TEA(150 mg, 1.5 mmol)在 DCM(30 mL)中的混合物中, 將反應在室溫攪拌 3 h。將有機相用飽和的 NaHCO₃(100 mL)和飽和的 NaCl(100 mL)洗滌, 經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並濃縮, 將殘餘物通過 pre-TLC(DCM : MeOH = 50 : 1)純化以提供產物(5 mg, 2.3%)。

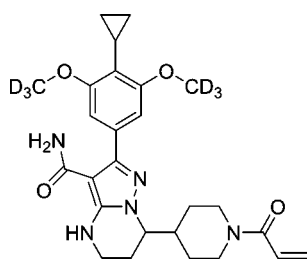
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.71 (s, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.40-1.18 (m, 2H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 452.2。

【0311】 實例 A51 : 7-(1-丙炔醯基六氫吡啶-4-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-乙炔基苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



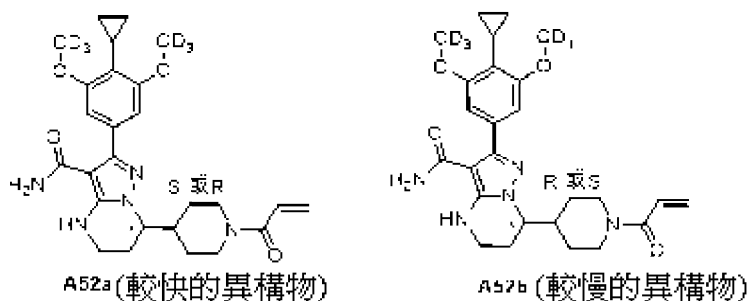
【0312】 向 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(250 mg, 0.48 mmol, 來自實例 6 的中間物)在二噁烷(5 mL)和 1 M K_2CO_3 (2.5 mL)中的溶液中添加 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷(149 mg, 0.96 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (37 mg, 0.05 mmol), 將反應氣氛用 N_2 交換三次, 溫熱至 $90^\circ C$ 並攪拌約 17 h。冷卻至環境溫度, 將混合物濃縮並通過矽膠柱層析法(100-200 目, 溶離液: DCM : MeOH = 30 : 1)純化以給出粗產物(100 mg), 將其通過 pre-HPLC 進一步純化以提供產物(50 mg, 22.3%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.89 (dd, $J = 18.0, 12.0$ Hz, 1H), 6.84-6.66 (m, 4H), 6.12-6.07 (m, 2H), 5.64 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.08-2.90 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.37-1.14 (m, 2H)。MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 466.2。

【0313】 實例 A52 : 7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3,5-雙(甲氧基- d_3)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0314】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，由 4-溴-3,5-二羥基苯甲酸甲酯和 CD_3I 合成實例 A52。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.78 (dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.06 (dd, $J = 16.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.81 (m, 3H), 1.77-1.10 (m, 3H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.82-0.68 (m, 2H)。 MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+$ 486.2。

【0315】 實例 A52a 和 A52b：(S 或 R)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3,5-雙(甲氧基-d3)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺和(R 或 S)-7-(1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)-2-(4-環丙基-3,5-雙(甲氧基-d3)苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

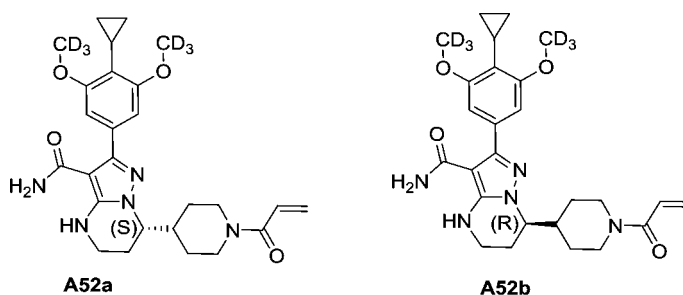


【0316】 通過手性製備型 HPLC 分離兩種鏡像異構物 A52a(較快的異構物)和 A52b(較慢的異構物)。手性分離條件如下所示。在約

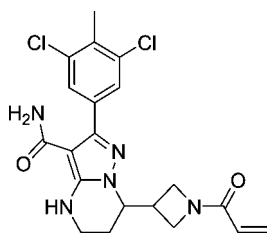
4.2 min 的保留時間溶離出較快的鏡像異構物。在約 5.5 min 的保留時間溶離出較慢的鏡像異構物。

柱	CHIRAL ART Cellulose-SB
柱尺寸	2 cm × 25 cm , 5 um
注射	0.5 mL
移動相	Hex : EtOH = 50 : 50
流速	20 ml/min
波長	UV 220 nm
溫度	25°C
樣品溶液	11.7 mg/mL在EtOH : DCM = 3 : 1中
Prep-HPLC設備	Prep-Gilson-HPLC

【0317】 將 **A52a** 指定為(S)-組態並且將 **A52b** 指定為(R)-組態：

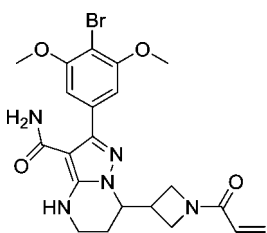


【0318】 實例 **B1**：7-(1-丙烯醯基吡啶-3-基)-2-(3,5-二氯-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0319】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 5-胺基-3-(3,5-二氯-4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(來自實例 A7 的中間物)和 3-(3-(二甲基胺基)丙烯醯基)吡啶啉-1-甲酸第三丁酯(參考：WO2014173289A1)合成實例 B1。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.39-6.24 (m, 1H), 6.14-6.03 (m, 1H), 5.68-5.58 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.34-3.80 (m, 3H), 3.33-3.20 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H)。
MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 434.1。

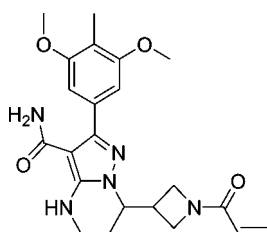
【0320】 實例 B2: 7-(1-丙烯醯基吡啶啉-3-基)-2-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺



【0321】 按照與實例 B1 中的彼等類似的操作，由 5-胺基-3-(4-溴-3,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(來自實例 A2 的中間物)合成實例 B2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.36-6.27 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 4.45-3.95 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 2H),

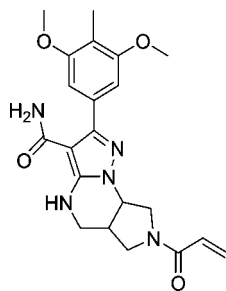
3.05-2.95 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 1H) 。 MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 490.1 和 492.1 。

【0322】 實例 B3: 7-(1-丙烯醯基吡丁啉-3-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0323】 按照與實例 B1 中的彼等類似的操作，由 5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(來自實例 A1 的中間物)合成實例 B3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.76 (br s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.37-6.26 (m, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 5.68-5.59 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 0.5H), 4.20-4.14 (m, 0.5H), 4.12-4.06 (m, 0.5H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 0.5H), 3.78 (s, 6H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.83-1.69 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 426.2 。

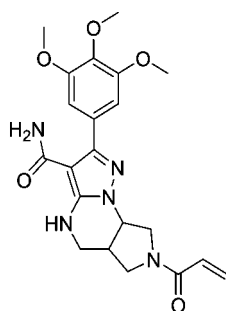
【0324】 實例 C1: 7-丙烯醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-5,5a,6,7,8,8a-六氫-4H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,4-e]嘧啶-3-甲醯胺



【0325】 按照與實例 A1 中的彼等類似的操作，由 5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(來自實例 A1 的中間物)和

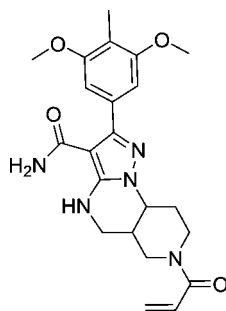
第三丁基-3-((二甲基胺基)亞甲基)-4-側氧基吡啶啞-1-甲酸酯(參考：WO2014173289)合成實例 C1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.87-6.79 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.63-6.52 (m, 1H), 6.20-6.05 (m, 1H), 5.72-5.60 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.03 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 411.9。

【0326】實例 C2：7-丙烯醯基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,5a,6,7,8,8a-六氫-4H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,4-e]嘓啶-3-甲醯胺



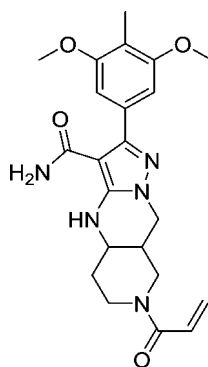
【0327】 按照與實例 A2 和 C1 中的彼等類似的操作，由 3,4,5-三甲氧基苯甲酸合成實例 C2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.78 (s, 2H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.15-6.06 (m, 1H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.22-4.06 (m, 1H), 4.00-3.75 (m, 7H), 3.69 (s, 3H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 427.8。

【0328】實例 D1：7-丙烯醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,4-e]嘓啶-3-甲醯胺



【0329】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(來自實例 A1 的中間物)和第三丁基-3-((二甲基胺基)亞甲基)-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸酯(參考：WO2014173289)合成實例 D1。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.94-6.77 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.20-6.06 (m, 1H), 5.75-5.64 (m, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.76-3.63 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.40-2.39 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 426.2。

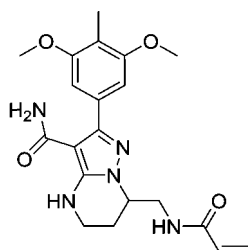
【0330】 實例 D2： 7-丙烯醯基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[4,3-d]嘓啶-3-甲醯胺



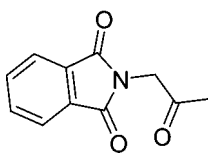
【0331】 實例 D2 是當製備實例 D1 時的副產物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.88 (dd, J = 16.5, 10.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.13 (dd, J = 16.5, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.73-4.53

(m, 1H), 4.33-4.11 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.70-3.59 (m, 1.5H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 0.5H), 2.99-2.84 (m, 0.5H), 2.77-2.63 (m, 0.5H), 2.30-2.16 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 1H), 1.49-1.27 (m, 1H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 426.2。

【0332】 實例 E1：7-(丙烯醯胺基甲基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺

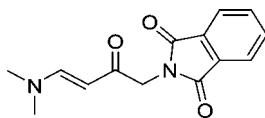


【0333】 步驟 1：2-(2-側氧基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0334】 向 1,3-二側氧基異吲哚啉-2-鉀(125.0 g, 678.1 mmol)在 DMF(500 mL)中的溶液中添加 1-氯丙烷-2-酮(57 g, 594.0 mmol)，將反應混合物在環境溫度攪拌約 60 h。將反應混合物倒入冰水(1.0 L)中，將所得混合物攪拌約 1 h。將沉澱物通過過濾收集並在真空中乾燥以提供呈白色固體的產物(101.2 g, 81.3%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 203.9。

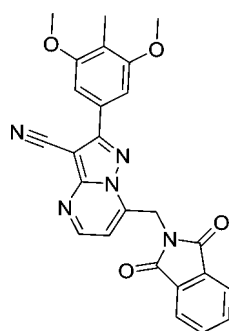
【0335】 步驟 2：2-(4-(二甲基胺基)-2-側氧基丁-3-烯-1-基)異吲哚啉-1,3-二酮



【0336】 將 2-(2-側氧基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(101.0 g, 500.0

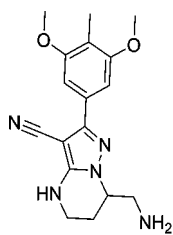
mmol)在 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(400 mL)中的溶液在 70°C 加熱約 16 h。冷卻至環境溫度，添加 PE(200 mL)，將混合物在環境溫度攪拌 1 h。通過過濾收集沉澱物。將固體放入 500 ml 圓底燒瓶中，添加 HOAc(120 mL)，將混合物在環境溫度攪拌 40 min 並過濾，將濾液濃縮以去除 HOAc。將殘餘物從 EA(150 mL)中重結晶以給出呈黃色固體的產物(18 g, 14.0%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 258.9。

【0337】 步驟 3：2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-7-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲腈



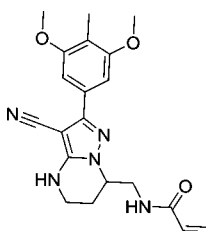
【0338】 向 2-(4-(二甲基胺基)-2-側氧基丁-3-烯-1-基)異吡啶啉-1,3-二酮(1.0 g, 4.0 mmol)在甲苯(30 mL)中的溶液中添加 5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(1.0 g, 4.0 mmol, 來自實例 A1 的中間物)和 HOAc(2.0 mL)，將反應混合物在 95°C 攪拌約 16 h。將反應混合物冷卻至環境溫度並在減壓下濃縮。將殘餘物從 EA(25 mL)中重結晶以提供呈棕色固體的產物(1.15 g, 65.5%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 454.1。

【0339】 步驟 4：7-(胺基甲基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲腈



【0340】 向 2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-7-((1,3-二側氧基異吲啉啶-2-基)甲基)吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(1.1 g, 2.43 mmol)在 DCM(20 mL)和甲醇(10 mL)中的溶液中按份添加 NaBH₄(460 mg, 12.13 mmol), 將反應在環境溫度攪拌 1 h。將 EtOH(30 mL)和水合肼(20 mL)添加到上述溶液中, 然後在 90°C 加熱約 16 h。冷卻至環境溫度, 將混合物濃縮以去除有機溶劑, 然後添加 EtOH(20 mL)和水合肼(10 mL), 將所得混合物在 105°C 加熱約 6 h。冷卻至環境溫度, 濃縮以去除 EtOH, 將所得混合物用 EA(50 mL × 2)萃取。將合併的有機相濃縮並通過矽膠柱層析法(100-200 目, 溶離液: DCM : MeOH = 20 : 1)純化以提供呈白色固體的產物(300 g, 37.8%)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 327.3。

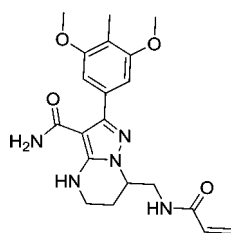
【0341】 步驟 5: N-((3-氰基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0342】 向 7-(胺基甲基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲腈(150 mg, 0.46 mmol)在 DCM(10 mL)中的溶液中添加 TEA(230 mg, 2.30 mmol)和丙烯醯氯(83 mg, 0.92

mmol)，將混合物在環境溫度攪拌約 20 min。將混合物用 DCM(20 mL)稀釋，用 H₂O(10 mL × 2)和飽和的 NaCl(10 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出呈黃色固體的粗產物(150 mg，85.8%)。

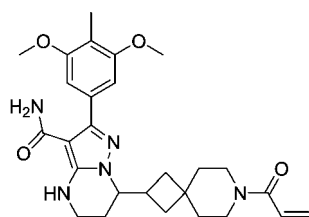
【0343】 步驟 5：7-(丙烯醯胺基甲基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0344】 將 N-((3-氨基-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺(150 mg，0.39 mmol)溶解於 MsOH(5.0 mL)中，將溶液在 80°C 攪拌約 2.5 h。冷卻至約 0°C，用 3 N NaOH 將混合物的 pH 調節至約 14，將所得混合物用 DCM(20 mL × 3)萃取。將合併的有機相用飽和的 NaCl(10 mL)洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以給出粗產物(180 mg)，將其通過 pre-TLC(DCM : MeOH = 25 : 1)純化以給出產物(70 mg，44.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.28 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.45-3.37 (m 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 400.2。

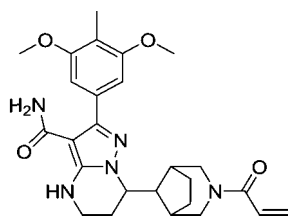
【0345】 實例 F1：7-(7-丙烯醯基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-2-(3,5-

二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0346】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(來自實例 A1 的中間物)和 2-(3-(二甲基胺基)丙烯醯基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(參考：WO2014173289)合成實例 F1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.83-6.72 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.04 (dd, J = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 5H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 494.3。

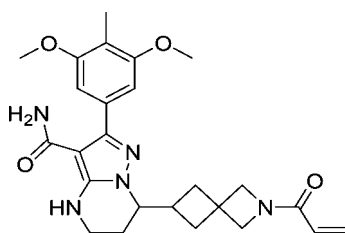
【0347】 實例 G1：7-(3-丙烯醯基-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0348】 按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(來自實例 A1 的中間物)和 8-(3-(二甲基胺基)丙烯醯基)-

3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸第三丁酯(參考：WO2014173289)合成實例 G1。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.84-6.73 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.32-4.16 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.93-1.69 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 508.2。

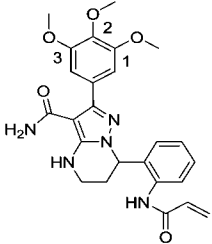
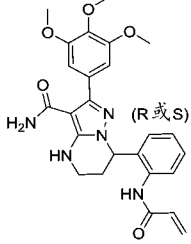
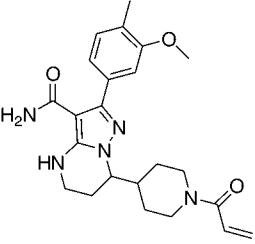
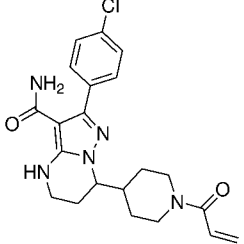
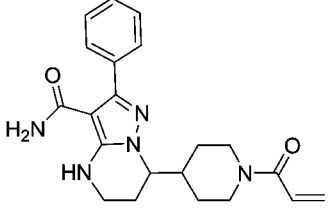
【0349】實例 H1: 7-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,5,6,7-四氫吡啶並[1,5-a]嘓啶-3-甲醯胺

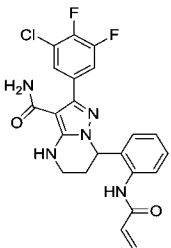
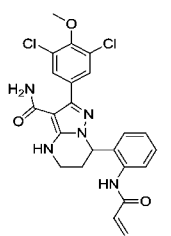
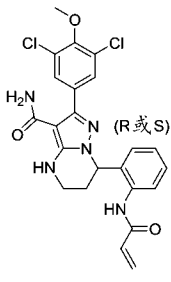
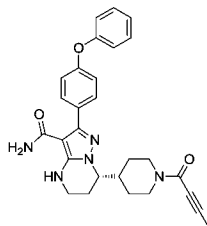


【0350】按照與實例 A2 中的彼等類似的操作，在沒有 Suzuki 反應步驟的情況下，由 5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(來自實例 A1 的中間物)和 6-(3-(二甲基胺基)丙烯醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸第三丁酯(參考：WO2014173289)合成實例 H1。將 NaBH₄ 用於還原步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.71 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.32-6.18 (m, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.68-5.58 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 0.5H), 4.08-4.00 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 0.5H), 3.78 (s, 6H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H)。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺

466.2。

【0351】 表 I 中列出了 WO2014173289A1 中的一些化合物。

WO2014173289A1 中的化合物	結構	描述
167#		無
167*(較快的異構物)		使用手性 HPLC 與 WO2014173289A1 中的化 合物 167 分離
167 ^s (較慢的異構物)		
174		無
WO2014173289A1 中的化合物		無
144		無

158		無
169 [#]		無
169*(較快的異構物)		使用手性 HPLC 與 WO2014173289A1 中的化合物 169 分離
169 ^{\$} (較慢的異構物)		
176		無

【0352】 Btk 激酶酶促測定

【0353】 在基於時間分辨熒光共振能量轉移(TR-FRET)方法的測定中，測試本文公開的化合物對 Btk 激酶(aa2-659，Carna Biosciences)的抑制。在如下反應混合物中在 384 孔低容量黑色板中進行測定，該反應混合物含有 Btk 激酶、30 μ M ATP、0.4 μ M 肽受質和在含有 50 mM Tris pH 7.4、10 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、0.1 mM EDTA、1 mM DTT、0.005% Tween-20、20 nM SEB 和 0.01% BSA 的緩衝液中的系列稀釋化合物。將激酶與化合物在室溫孵育

60 分鐘，並通過添加 ATP 和肽受質引發反應。在室溫反應 60 分鐘之後，根據製造商的說明書(CisBio Bioassays)添加等體積的終止/檢測溶液。終止/檢測溶液含有在如下緩衝液中的 Eu^{3+} 穴狀化合物綴合的小鼠單純系抗體(PT66)抗磷酸酪胺酸和 XL665 綴合的鏈黴親和素，該緩衝液含有 50 mM HEPES pH 7.0、800 mM KF、20 mM EDTA 和 0.1% BSA。將板密封並在室溫孵育 1 小時，並在 PHERAstar FS 讀板器(BMG Labtech)上記錄 TR-FRET 信號(在 337 nm 波長處的激勵的情況下在 665 nm 處的熒光發射與在 620 nm 處的發射的比率)。肽受質的磷酸化導致抗磷酸酪胺酸抗體與生物素化的肽受質結合，這將熒光供體(Eu^{3+} 穴狀化合物)置於受體(鏈黴親和素-XL665)的附近，從而導致從供體熒光團(在 620 nm 處)到受體熒光團(在 665 nm 處)的高度的熒光共振能量轉移。對 Btk 激酶活性的抑制導致 TR-FRET 信號的減少。每種化合物的 IC_{50} 來源於通過 Graphpad Prism 軟體將資料擬合到四參數邏輯方程。

【0354】 生化激酶選擇性

【0355】 Tec 的 IC_{50} 確定：除了以下修改外，Tec 測定的方案與 Btk 測定類似：1) 在激酶反應中使用 280 μM ATP 和 0.083 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 聚-GT 受質；2) 反應緩衝液不含有 SEB。

【0356】 EGFR 的 IC_{50} 確定：除了以下修改外，EGFR 測定的方案與 Btk 測定類似：1) 在激酶反應中使用 20 μM ATP、0.72 μM TK 受質-生物素(一種酪胺酸激酶的通用受質)和系列稀釋化合物(最終濃度為 4.76% DMSO)；2) 反應緩衝液含有 50 mM HEPES

pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.01% Brij-35、2.5 mM DTT 和 0.1% BSA；3) 終止/檢測溶液緩衝液含有 25 mM HEPES pH 7.38、400 mM KF、50 mM EDTA、0.01% Triton-X100 和 0.1% BSA。

【0357】 Btk pY223 細胞測定

【0358】 Btk pY223 細胞測定是旨在確定 Tyr223 處的磷酸化 Btk 的內源水準的基於 HTRF 的測定。Tyr223 的自磷酸化是 Btk 的完全激活所必需的。使用 Ramos 細胞(CRL-1596, ATCC)與 Btk pY223 測定套組(63ADKPEG, Cisbio)進行測定。

【0359】 簡言之，將 Ramos 細胞在含有 0.5% FBS 的 RPMI1640 中血清饑餓隔夜。然後，在 CO₂ 培養箱中將細胞與各種濃度的感興趣的化合物一起孵育 3 小時。孵育之後，將細胞用 1 mM 過鉬酸鹽(PV)或 Na₃VO₄(OV)刺激 20 min。然後，將細胞收集並在室溫用 1x 裂解緩衝液裂解 10 min(套組中提供 4x 裂解緩衝液)。通過將抗 Btk-d2 和抗 pBtk-K 稀釋在檢測緩衝液(套組中提供)中來製備 1x 抗體混合物。將 18 μl 的細胞裂解物轉移至預加載有 2 μl/孔的 1x 抗體混合物的 OptiPlate-384 測定板(6005620, Perkin Elmer)中。在輕輕混合和短暫旋轉之後，將板密封並在室溫避光保持 18 小時。在兼容的 HTRF 讀數器(PHERAstar FS, BMG)上在兩個不同波長(665 nm 和 620 nm)量測熒光發射。基於對 665 nm 和 620 nm 處的信號強度之間的比率的抑制來計算化合物的效力。使用 GraphPad Prism 軟體使用 S 形劑量-反應函數計算 IC₅₀ 值。

【0360】 化合物對 Rec-1 血癌系中腫瘤細胞增生的影響

【0361】 在此研究中使用 MCL 細胞株(Rec-1)。細胞從原始購買的第 30 代內貯藏的冷凍原料中恢復。在 37°C 在 5% CO₂ 的潮濕氣氛中，將細胞維持在補充有 10% 胎牛血清 /FBS(Thermo Scientific); 100 單位/ml 青黴素(Gibco)和 0.1 mg/ml 鏈黴素(Gibco) 的 RPMI-1640 中。

【0362】 使用 CellTiter-Glo 發光細胞活力測定法(Promega)來確定 Rec-1 細胞中化合物的生長抑制活性。優化 96 孔板的每孔接種的細胞數，以確保在 6 天處理期間對數生長。用 10 點稀釋系列將細胞一式三份地處理。在對化合物暴露 6 天后，取出 100 µl 細胞培養基，並向細胞培養物中添加 30 ul 的 CellTiter-Glo 試劑。將混合物在定軌搖床上搖動 2 分鐘以確保細胞裂解，隨後在室溫孵育 10 分鐘以允許發光信號的發展和穩定，該發光信號對應於 ATP 的量並因此對應於代謝活性細胞的量。使用 PHERAstar FS 讀數器(BMG)量測發光信號。用 GraphPad Prism 軟體確定細胞活力的平均 IC₅₀ 值。

【0363】 細胞 Btk 佔據測定

【0364】 細胞 Btk 佔據測定是基於 ELISA 的測定，其旨在確定抑制劑對內源 Btk 的佔據。被佔據的 Btk 蛋白失去其激酶活性，並且該佔據阻止其他抑制劑與激酶位點結合。使用 Z-138 細胞(CRL-3001, ATCC)進行測定。檢測探針是內部開發的。

【0365】 簡言之，用遞增濃度的每種化合物處理 Z-138 細胞(1x10⁶ 個細胞/孔)3 小時，洗滌，裂解，並加載到用檢測探針預固定的

ELISA 板上。孵育隔夜之後，將板用 PBST 洗滌 3 次。通過 Btk 抗體(611116，BD)檢測探針綴合的 Btk 蛋白，隨後通過二級抗體(w4021，Promega)檢測。基於對 OD450 nm 和 OD550 nm 處的信號強度之間的比率的抑制來計算化合物的效力。使用 GraphPad Prism 軟體使用 S 形劑量-反應函數計算 IC₅₀ 值。

【0366】 測試如本文公開的代表性化合物並發現其抑制激酶 Btk、Btk 在 Tyr-223 處的自磷酸化、Rec-1 細胞株中的增生，並且細胞 Btk 佔據測定的 IC₅₀ 值在亞納摩爾至 10 微摩爾的範圍內。

【0367】 表 II 代表性化合物的測定資料

化合物編號	IC ₅₀ (nM)					細胞中的 IC ₅₀ (nM)
	Btk	EGFR	EGFR/ Btk 的 倍數	Tec	Tec/Btk 的倍數	Btk pY223
A1	1.2	3326	2772	253	210	60
A1a(較快的異構物)	1.0	687	687	172	172	17.2
A1b	>10 0	ND	ND	ND	ND	ND
A2	1.3	>1000	ND	180	138	28

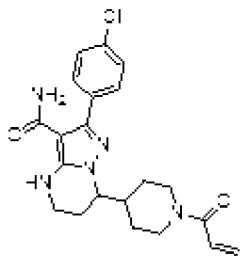
A2a(較快的異構物)	0.7	450	643	83	119	7.0
A2b(較慢的異構物)	94.3	ND	ND	ND	ND	ND
A3	1.5	>1000	ND	134	89	29.1
A4	0.97	>1000	ND	50	52	20
A5	1.2	>1000	ND	145	121	21.3
A6	1.1	1999	1817	359	326	33.5
A6a(較快的異構物)	0.57	1092	1915	98	172	10.8
A6b	41	ND	ND	ND	ND	ND
A7	4.1	1186	289	254	62	148.2
A8	0.93	1382	1486	130	140	14.8
A9	41	ND	ND	ND	ND	ND
A10	51	ND	ND	ND	ND	ND
A11	1.9	1846	972	271	143	39
A11a	108	ND	ND	ND	ND	ND

A11b	1.1	ND	ND	ND	ND	ND
A12	4.7	>1000 0	ND	289	61	37.3
A13	>10 0	ND	ND	ND	ND	ND
A14	15	ND	ND	>100 0	ND	ND
A15	20	ND	ND	1002	50	ND
A16	7.1	2367	333	556	78	ND
A17	2.0	713	356	189	94.5	136.2
A18	2.0	603	302	297	149	74.8
A19	7.2	>1000 0	ND	455	63.2	ND
A20	3.3	496	150	352	107	142.6
A21	21	ND	ND	ND	ND	ND
A22	2.3	1760	765	551	240	54.2
A23	1.2	656	547	107	89	28.2
A24	28	ND	ND	ND	ND	ND
A25	23	ND	ND	>100	ND	ND

				0		
A26	41	ND	ND	ND	ND	ND
A27	18	ND	ND	>100 0	ND	ND
A28	16	ND	ND	369	23	ND
A29	16	ND	ND	>100 0	ND	ND
A30	53	ND	ND	>100 0	ND	ND
A31	>10 0	ND	ND	ND	ND	ND
A32	52	ND	ND	ND	ND	ND
A33	2.7	9394	3479	499	185	42.9
A34	1.8	405	225	207	115	41.8
A35	2.3	1149	500	174	75.6	65
A36	1.1	2573	2339	137	125	50.5
A37	1.5	4496	2997	50	33	49.4
A38	2.8	2249	803	264	94	36.7
A39	6.8	6082	894	102	15	ND

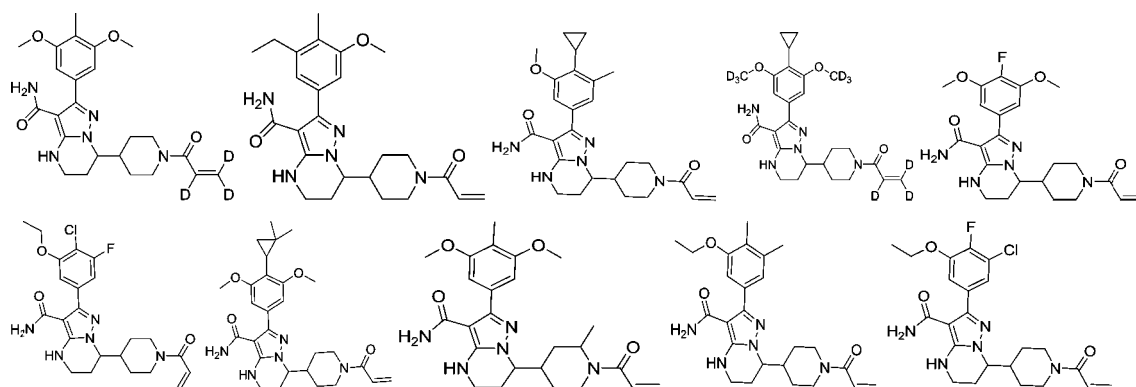
A40	11	ND	ND	253	23	ND
A41	3.3	1513	458	101	31	66.8
A42	3.0	2005	668	53	18	ND
A43	6.8	6181	909	39	5.7	ND
A44	4.9	3171	647	35	7.1	ND
A45	4.4	>1000 0	ND	362	82	ND
A46	5.9	3813	646	974	165	257.5
A47	17	ND	ND	ND	ND	ND
A48	16	ND	ND	ND	ND	ND
A49	18	ND	ND	ND	ND	ND
A50	0.3 4	599	1762	3.2	9.4	12.3
A51	ND	ND	ND	136	ND	ND
A52	1.3	ND	ND	ND	ND	ND
A52a	0.7	ND	ND	ND	ND	ND
A52b	39. 9	ND	ND	ND	ND	ND
B1	13	ND	ND	ND	ND	ND

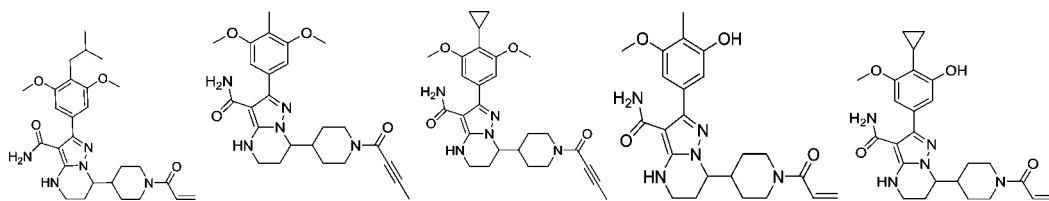
B2	5.0	1752	350	172	34	45.7
B3	5.9	1913	324	157	27	93.1
C1	3.4	536	158	380	112	49.6
C2	34	ND	ND	ND	ND	ND
D1	10	ND	ND	ND	ND	ND
D2	63	ND	ND	>100 0	ND	ND
E1	33	ND	ND	ND	ND	ND
F1	>10 0	ND	ND	ND	ND	ND
G1	12	ND	ND	ND	ND	ND
H1	35	ND	ND	ND	ND	ND
167[#]	2.4	9.5	4	ND	ND	ND
167*(較快的異構物)	1.0	14	14	157	157	83.5
167^{\$}(較慢的異構物)	>10 0	ND	ND	ND	ND	ND
174	4.8	281	58.5	64	13	ND
在	22	ND	ND	ND	ND	ND

WO2014173289A 1 中 的 						
144	140	ND	ND	491	3.5	ND
158	2.9	0.49	0.2	56	19	ND
169[#]	0.1 5	0.54	3.6	ND	ND	ND
169[*] (較快的異構物)	0.4 6	1.0	2.2	37	80	28.2
169[§] (較慢的異構物)	>10 0	ND	ND	ND	ND	ND

ND-沒有資料

【0368】 表 III





在小鼠中在生物化學測定、細胞測定、藥力學評價和在大鼠中在藥代動力學評價中測試了本發明的實例和在 WO2014173289A1 中披露的化合物。將結果顯示於表 II、IV 和圖 1A 至 2B 中。表 II 出人意料地證明此等化合物對 Btk 具有高親和力並且對 Tec 和 EGFR 兩者具有相對較低的親和力(> 100 倍選擇性)，例如化合物 A1a、A2a、A5、A6a、A8、A11、A18、A20、A22、A33、A34、A36、A46 和 C1，已發現其中大多數在分子中具有三取代的苯基環和六氫吡啶環(特別是 N-取代的丙烯醯基六氫吡啶環)的特定組合。

【0369】 相比之下，在 WO2014173289A1 中披露的化合物 167[#]或 167* 以及 169[#]或 169* 也帶有三取代的苯基環(其中取代基 R¹ 是甲氧基)與右側的另一個苯基環的組合。此等化合物確實表現出對 Btk 的高的或可比的抑制活性，並且相對於 Tec 對 Btk 表現出良好的選擇性。然而，相比於 EGFR 它們對 Btk 顯示出不佳的選擇性，較低的細胞效力、藥力學特性和口服生物利用度。WO2014173289A1 中的具有在頂部苯基環和右側的六氫吡啶環上的二取代基的組合的化合物 174 對 Btk 顯示出低親和力並且對 Tec 幾乎沒有顯示出選擇性。

【0370】 從 WO2014173289A1 中的化合物 167 和 169 開始，諸位

發明人還製備了兩種類似物 A14 和 A15，其在分子中具有三取代苯基環和六氫吡啶環的不同組合。然而，如本說明書的表 II 中所示，兩種化合物對 Btk 都顯示出不佳的親和力。

【0371】 體內小鼠 PD 測定

【0372】 將 ICR 小鼠隨機分配到不同的組，每組 4 只小鼠。如所示用不同劑量水準的化合物處理小鼠，並在投予後 4 小時使用二氧化碳實施安樂死。通過口服灌胃(p.o.)投予處理。對於外周血單核細胞(PBMC)和脾臟製備，從安樂死的小鼠收集小鼠脾臟並將其其在蛋白質裂解緩衝液中濕磨。用蛋白質裂解緩衝液裂解小鼠血液。將樣品在 4°C 離心 15 分鐘。將上清液轉移到新管中，並使用 BCA 蛋白質分析確定蛋白質濃度。用中性抗生物素蛋白包被 96 孔板並與生物素化的探針一起孵育。添加細胞裂解物或重組人 Btk 蛋白樣品，並將板在 4°C 孵育隔夜。將板用 PBST 洗滌並用封閉緩衝液封閉 1 小時。添加一級抗 Btk 兔多純系抗體並孵育 2 小時，並且添加二級抗兔-HRP 抗體並孵育 1 小時。按照標準 ELISA 方案使用 TMB 作為受質，使用酶標儀讀取 OD450 nm。基於標準曲線計算 PBMC 或脾臟裂解物中未被佔據的 Btk 蛋白的量，並表示為媒劑處理的動物的量的百分比。

【0373】 結果

【0374】 通過與化合物 176 相比的 Btk 佔據測定評估化合物 A1a、A2a、A6a、167*和 169*的 PD 活性，該測定基於藥物暴露之後與 Btk 蛋白共價鍵合的直接定量而設計。如圖 1A 和 1B 中所示，A1a

和 A2a 在 PBMC 和脾臟兩者中都比 176 更有效。A6a 顯示出與 176 相似的活性。然而，在 PBMC 和脾臟兩者中當與 176 相比，167*和 169*的效力低 2-3 倍(圖 2A 和 2B)。

【0375】 大鼠藥代動力學研究

【0376】 具有頸靜脈導管的 8 周齡雄性 Sprague Dawley 大鼠購自 SKILLS Model Animal Research Technology Co., Ltd(北京，中國)。涉及動物的所有程序均根據 BeiGene 的機構動物護理和使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)進行。將化合物溶解於 32% DMA、36%乙醇和 32%丙二醇中用於靜脈內(IV)注射，並懸浮於 0.5%(w/v)甲基纖維素(MC)溶液中用於口服灌胃(PO)。在處理前將大鼠禁食隔夜直至投予後 4 小時，並將其分成兩組，每組中 3 只動物。第一組經由尾靜脈以 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 單次 IV 注射化合物進行投予。在投予前、投予後 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h 和 24 h 經由頸靜脈導管將血液樣品(約 0.15 mL)收集到 EDTA 凝血管中。第二組分別以 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 單次 PO 投予進行投予。在投予前、投予後 15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h 和 24 h 收集血液樣品。將所有全血通過以 3000 g 離心 10 min 處理獲得血漿。將血漿樣品收集並保持在 -30°C 以下。通過 LC-MS/MS 方法確定化合物在血漿中的濃度

【0377】 結果

【0378】 在如表 IV 中所示的大鼠 PK 研究中，與化合物 167*相比，A1a、A2a 和 A11b 表現出較低的血漿清除率值、較高的 C_{max} 、

AUC 和口服生物利用度。

【0379】 表 IV 大鼠 PK 結果

化合物	Cl(mL/min/kg)	Cmax(ng/mL)	AUC _{0- inf} (h·ng·mL ⁻¹)	F(%)
A1a(較快的異 構物)	24.4	667	964	26.4
A11b	13.7	2250	4799	69.5
A2a(較快的異 構物)	42.8	859	1710	73.7
167*	151.6	60.4	65.1	11.8

【符號說明】

【0380】 無。



201920179

【發明摘要】

【中文發明名稱】 具有改進的雙重選擇性的Btk抑制劑

【英文發明名稱】 Btk INHIBITORS WITH IMPROVED DUAL

SELECTIVITY

【中文】 本文公開了用於抑制Btk和治療與不期望的Btk活性相關的疾病(Btk相關疾病)的具有改進的雙重選擇性的三取代的苯基Btk抑制劑、方法和組合物。

【英文】 Disclosed herein is tri-substituted phenyl Btk inhibitors with improved dual selectivity, a method and a composition for inhibiting Btk and treating disease associated with undesirable Btk activity (Btk-related diseases).

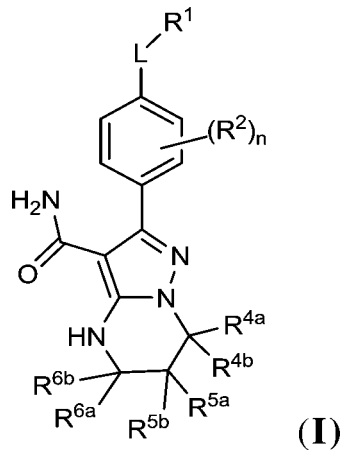
【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式(I)的化合物：



或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

L是鍵、CH₂、NR¹²、O或S；

R¹是鹵素、雜烷基、烷基、烯基、環烷基、芳基、飽和的或不飽和的雜環基、雜芳基、炔基、-CN、-NR¹³R¹⁴、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CONR¹⁴R¹⁵、-NR¹³CO₂R¹⁴、-SO₂R¹³、-NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵或-NR¹³SO₂R¹⁴，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、芳基和飽和的或不飽和的雜環基視情況被至少一個取代基R¹⁶取代；

n是2、3或4的整數；

每個R²獨立地是鹵素、烷基、-S-烷基、-CN、-NR¹³R¹⁴、-OR¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CONR¹⁴R¹⁵、-NR¹³CO₂R¹⁴、-SO₂R¹³、-NR¹³SO₂NR¹⁴R¹⁵或-NR¹³SO₂R¹⁴；

R^{4a}和R^{4b}各自獨立地是氫、鹵素、雜烷基、烷基、烯基、環

烷基、飽和的或不飽和的雜環基、雜芳基、炔基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 或 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、芳基和飽和的或不飽和的雜環基視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代；

R^{5a} 和 R^{5b} 各自獨立地是氫、鹵素、雜烷基、烷基、烯基、環烷基、芳基、飽和的或不飽和的雜環基、雜芳基、炔基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 或 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、芳基和飽和的或不飽和的雜環基視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代；

R^{6a} 和 R^{6b} 各自獨立地是氫、鹵素、雜烷基、烷基、烯基、環烷基、芳基、飽和的或不飽和的雜環基、雜芳基、炔基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{COR}^{13}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 或 $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ ，其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、雜芳基、芳基和飽和的或不飽和的雜環基視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代；或者

其中 $(\text{R}^{4a}$ 和 $\text{R}^{5a})$ 或 $(\text{R}^{4a}$ 和 $\text{R}^{5b})$ 或 $(\text{R}^{4b}$ 和 $\text{R}^{5a})$ 或 $(\text{R}^{4b}$ 和 $\text{R}^{5b})$ 或 $(\text{R}^{5a}$ 和 $\text{R}^{6a})$ 或 $(\text{R}^{5a}$ 和 $\text{R}^{6b})$ 或 $(\text{R}^{5b}$ 和 $\text{R}^{6a})$ 或 $(\text{R}^{5b}$ 和 $\text{R}^{6b})$ 與它們所附接的原子

一起可以形成稠環，該稠環選自視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代的環烷基、飽和的或不飽和的雜環、芳基和雜芳基環；

R^{12} 是H或烷基；

R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自獨立地是H、雜烷基、烷基、烯基、炔基、環烷基、飽和的或不飽和的雜環基、芳基或雜芳基；其中(R^{13} 和 R^{14})和/或(R^{14} 和 R^{15})與它們所附接的一個或多個原子一起，各自可以形成環，該環選自視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代的環烷基、飽和的或不飽和的雜環、芳基和雜芳基環；

R^{16} 是鹵素、經取代的或未經取代的烷基、經取代的或未經取代的烯基、經取代的或未經取代的炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜芳基、經取代的或未經取代的雜環基、側氧基、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^aR^b$ 、 $-NR^aCO_2R^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2$ 芳基、 $-NR^aSO_2NR^bR^c$ 或 $-NR^aSO_2R^b$ ，其中 R^a 、 R^b 和 R^c 獨立地是氫、鹵素、經取代的或未經取代的烷基、經取代的或未經取代的烯基、經取代的或未經取代的炔基、經取代的或未經取代的環烷基、經取代的或未經取代的芳基、經取代的或未經取代的雜芳基、經取代的或未經取代的雜環基，其中(R^a 和 R^b)和/或(R^a 和 R^b)與它們所附接的原子一起可以形成環，該環選自環烷基、飽和的或不飽和的雜環、芳基和雜芳基環。

【第2項】 如申請專利範圍第1項所述的化合物，其中L是鍵。

【第3項】 如申請專利範圍第1項至第2項中任一項所述的化合物，其中 R^1 是鹵素、烷基、烯基、環烷基、芳基、飽和的雜環基、雜芳基或 $-OR^{13}$ ，其中該烷基、烯基、環烷基和雜芳基視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代；較佳地 R^1 是烷基或環烷基。

【第4項】 如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述的化合物，其中 n 是2。

【第5項】 如申請專利範圍第4項所述的化合物，其中 R^2 之一處於苯基環的3位，且另一個 R^2 處於苯基環的5位，其中 R^2 是視情況部分或完全氘代的。

【第6項】 如申請專利範圍第5項所述的化合物，其中 R^2 在其每次出現時是鹵素、烷基或 $-O$ -烷基，其中該烷基基團或部分視情況部分或完全氘代的。

【第7項】 如申請專利範圍第1項至第6項中任一項所述的化合物，其中 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b} 是氫；並且 R^{4b} 是烷基或飽和的雜環基，其中該烷基和飽和的雜環基視情況被至少一個取代基 R^{16} 取代。

【第8項】 如申請專利範圍第7項所述的化合物，其中 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 和 R^{6b} 是氫；並且 R^{4b} 是含有氮原子的飽和的雜環基，該氮原子視情況被丙烯醯基或丙炔醯基取代。

【第9項】 如申請專利範圍第8項所述的化合物，其中在 R^{4b} 的定義中的該飽和的雜環基的氮原子被丙烯醯基取代。

【第10項】 如申請專利範圍第8項或第9項中任一項所述的化合物，其中在 R^{4b} 的定義中的該飽和的雜環基是選自以下的單環的環：

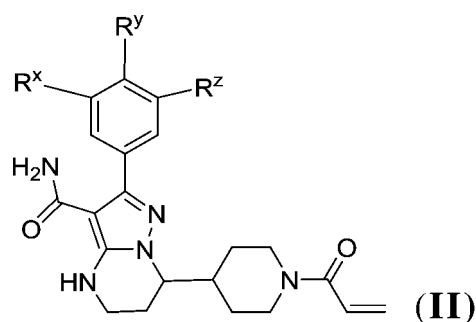
吡丁啉、吡咯、六氫吡啉、氮雜環庚烷(azapane)和氮雜環辛烷(azocane)環；或者選自以下的螺或橋接雙環的環：氮雜雙環辛烷基、氮雜螺壬烷基和氮雜螺庚烷基。

【第11項】如申請專利範圍第1項至第6項中任一項所述的化合物，其中(R^{4a}和R^{5a})或(R^{4a}和R^{5b})或(R^{4b}和R^{5a})或(R^{4b}和R^{5b})或(R^{5a}和R^{6a})或(R^{5a}和R^{6b})或(R^{5b}和R^{6a})或(R^{5b}和R^{6b})與它們所附接的原子一起形成稠環，該稠環選自視情況被至少一個取代基R¹⁶取代的環烷基、飽和的或不飽和的雜環、芳基和雜芳基環。

【第12項】如申請專利範圍第11項所述的化合物，其中(R^{4a}和R^{5a})或(R^{4a}和R^{5b})或(R^{4b}和R^{5a})或(R^{4b}和R^{5b})或(R^{5a}和R^{6a})或(R^{5a}和R^{6b})或(R^{5b}和R^{6a})或(R^{5b}和R^{6b})與它們所附接的原子一起形成視情況被至少一個取代基R¹⁶取代的稠合的飽和的雜環。

【第13項】如申請專利範圍第12項所述的化合物，其中該稠合的飽和的雜環是在該稠環的氮原子上視情況被取代基R¹⁶取代的吡丁啉、吡咯、六氫吡啉、氮雜環庚烷和氮雜環辛烷環，其中該取代基R¹⁶是丙烯醯基或丙炔醯基。

【第14項】一種式(II)的化合物：



或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^x 是鹵素、烷基或-O-烷基，其中該烷基基團或部分視情況部分或完全氘代的；

R^y 是鹵素、視情況被至少選自羥基或鹵素的取代基取代的烷基或環烷基；並且

R^z 是鹵素、烷基或-O-烷基，其中該烷基基團或部分視情況部分或完全氘代的。

【第15項】 如申請專利範圍第14項所述的化合物，其中

R^x 是甲氧基、乙氧基、甲基、乙基或氯，其中該甲氧基、乙氧基、甲基、乙基是視情況部分或完全氘代的；

R^y 是2-羥基乙基、三氟甲基、異丙基、環丙基、甲基、氯、溴或碘；並且

R^z 是甲氧基、甲基或氯，其中該甲氧基或甲基是視情況部分或完全氘代的。

【第16項】 如申請專利範圍第14項所述的化合物，其中

R^x 是甲氧基、乙氧基、甲基、氯、 CD_3 、 $-CD_2CD_3$ 、 OCD_3 或 $-O-CD_2CD_3$ ；

R^y 是2-羥基乙基、 CF_3 、異丙基、環丙基、甲基、氯、溴或碘；並且

R^z 是乙氧基、甲氧基、甲基、乙基、氯或 CD_3 、 $-CD_2CD_3$ 、 OCD_3 或 $-O-CD_2CD_3$ 。

【第17項】 如申請專利範圍第14項所述的化合物，其中

R^x 是甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、氯或 OCD_3 ；

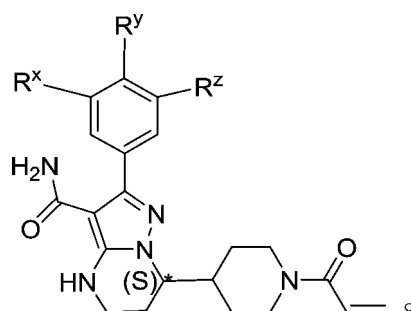
R^y 是2-羥基乙基、 CF_3 、異丙基、環丙基、甲基、氯、溴或碘；

R^z 是甲氧基、甲基、氯或 OCD_3 。

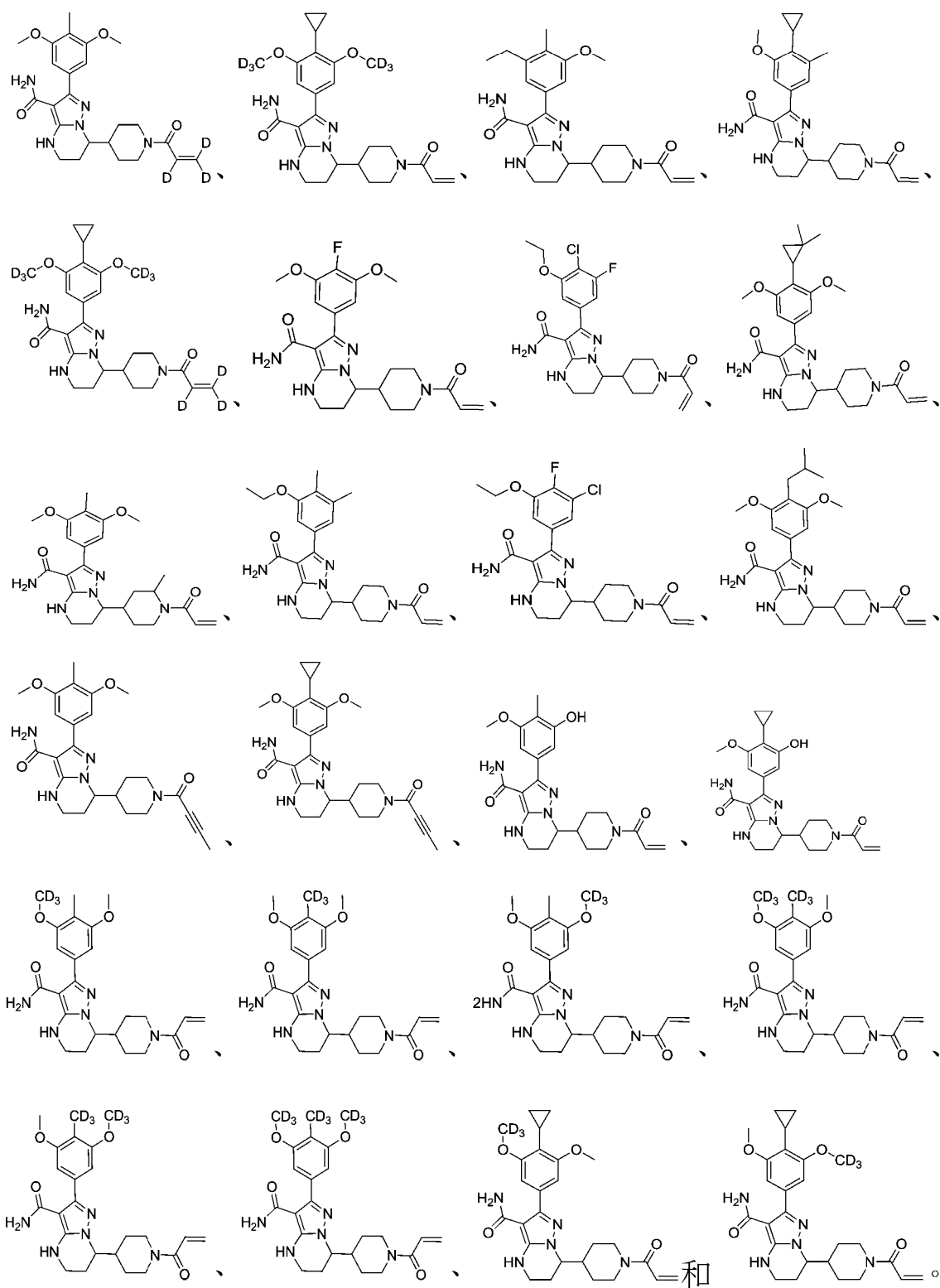
【第18項】如申請專利範圍第14項所述的化合物，其中

R^x 是甲氧基或 OCD_3 ， R^y 是環丙基或甲基；並且 R^z 是甲氧基或 OCD_3 。

【第19項】如申請專利範圍第14項所述的化合物，其中該化合物處於下式的(S)-組態



【第20項】如申請專利範圍第1項所述的化合物，其選自：實例編號A1、A1a、A1b、A2、A2a、A2b、A3、A4、A5、A6、A6a、A6b、A7、A8、A9、A10、A11、A11a、A11b、A12、A13、A14、A15、A16、A17、A18、A19、A20、A21、A22、A23、A24、A25、A26、A27、A28、A29、A30、A31、A32、A33、A34、A35、A36、A37、A38、A39、A40、A41、A42、A43、A44、A45、A46、A47、A48、A49、A50、A51、A52、A52a、A52b、B1、B2、B3、C1、C2、D1、D2、E1、F1、G1、H1、



【第21項】一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項至第20項中任一項所述的化合物和醫藥上可接受的賦形劑或載劑。

【第22項】 一種通過向個體投予如申請專利範圍第1項至第20項中任一項所述的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽來治療該個體的與不期望的**Btk**活性相關的疾病的方法。

【第23項】 一種通過向個體投予如申請專利範圍第1項至第20項中任一項所述的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽來治療該個體的選自過敏性疾病、自身免疫性疾病、發炎疾病、癌症或其兩種或更多種的組合的疾病的方法。

【第24項】 一種通過向個體投予如申請專利範圍第1項至第20項中任一項所述的化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽來治療該個體的選自**B**細胞惡性腫瘤的**B**細胞增生性疾病的方法。

【第25項】 如同申請專利範圍第24項所述的方法，其中該**B**細胞增生性疾病是**B**細胞惡性腫瘤，選自淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、彌漫性大**B**細胞淋巴瘤(DLBCL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、小淋巴細胞淋巴瘤(SLL)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(WM)、邊緣區淋巴瘤(MZL)、毛細胞白血病(HCL)、伯基特樣白血病(BL)或其兩種或更多種的組合。

